



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΙΓΑΙΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα

Θεοδώρα Αλεξάνδρου Λάμαρη

ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Που υποβλήθηκε στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
“Διατροφή Ευζωία και Δημόσια Υγεία”
του Τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής
ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση
Διπλώματος Ειδίκευσης

Μύρινα, Λήμνος Φεβρουάριος 2023

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αξιολόγηση Διπλωματικής Διατριβής της: Λάμαρη Θεοδώρας

Θέμα: επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα

Ημερομηνία παρουσίασης: 07 – 02 - 2023

Η παρούσα διπλωματική διατριβή αφού εξετάστηκε ως προς:

τη δομή/μορφή της εργασίας, τη σαφήνεια του ερευνητικού ερωτήματος, τη βιβλιογραφική έρευνα, τη θεωρητική τεκμηρίωση, τη μεθοδολογία, το εμπειρικό μέρος, την αυτονομία της έρευνας, την ποιότητα παρουσίασης, καθώς και τελικά συμπεράσματα της έρευνας, από την τριμελή επιτροπή αξιολόγησης που αποτελείται από τους:

Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης,	Δημήτριος Κιόρτσης	Χρήστος Γ. Σαββόπουλος
MD, PhD Ομότιμος	Καθηγητής Ιατρικής Σχολής	Καθηγητής Παθολογίας
Καθηγητής Κλινικής	Παν/μίου Ιωαννίνων	Δ/ντης Α' Προπαιδευτικής
Βιοχημείας -Χημείας Σχολής	Ενδοκρινολόγος-	Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ
Θετικών Επιστημών του	Διαβητολόγος	Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Παν/νιου Ιωαννίνων	Πρόεδρος Ελληνικής	
	Εταιρείας Παχυσαρκίας	

Συνολικά αξιολογήθηκε με βαθμό.....

Ο Διευθυντής του ΠΜΣ
Κωνσταντίνος Γιαγκίνης
Αναπληρωτής Καθηγητής

Είμαι συγγραφέας αυτής της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων ή ιδεών, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά, ειδικά για τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία.

Λήμνος, Φεβρουάριος 2023

Λάμαρη Θεοδώρα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Αλέξανδρο Δ. Τσελέπη, MD, PhD Ομότιμο Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας –Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Παν/νίου Ιωαννίνων για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή, κύριο Δημήτριο Κιόρτση καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων, Ενδοκρινολόγο-Διαβητολόγο, Πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Παχυσαρκίας και τον καθηγητή, κύριο Χρήστο Γ. Σαββόπουλο, Καθηγητή Παθολογίας Δ/ντη Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την αγάπη μου και την συγγνώμη μου στον 14 μηνών γιο μου για όλες τις ώρες που με στερήθηκε.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το εντερικό μικροβίωμα, το «νέο όργανο του ανθρώπου», αποτελεί αντικείμενο έρευνας γιατί επηρεάζει άμεσα την υγεία του ξενιστή του και κυρίως γιατί έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση του ΤΜΑΟ. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες έρευνες τεκμηριώνουν την επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα, είτε μέσω των χημικών ουσιών τους είτε μέσω των μεταβολιτών τους.

Στόχος: Σκοπός της συγκεκριμένης διατριβής είναι μέσω της βιβλιογραφικής έρευνας να τεκμηριωθεί η επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα.

Μεθοδολογία: Η εργασία πραγματοποιήθηκε μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης που έγινε με τη χρήση επιστημονικών άρθρων που αντλήθηκαν από της μηχανές αναζήτησης επιστημονικών άρθρων pubmed, scopus, scholar και Elsevier. Χρησιμοποιήθηκαν άρθρα που είχαν σαν αντικείμενα μελέτης τις πολυφαινόλες, το εντερικό μικροβίωμα καθώς και την επίδραση των πολυφαινολών στο εντερικό μικροβίωμα. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν *in vitro* και κλινικές *in vivo*.

Αποτελέσματα: Οι διάφορες μελέτες που έγιναν, απέδειξαν ότι οι πολυφαινόλες ανήκουν στα πρεβιοτικά και χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα από το εντερικό μικροβίωμα. Με αυτό τον τρόπο αλληλεπιδρούν με την εντερική μικροχλωρίδα ρυθμίζοντας τη. Παρατηρήθηκε μείωση σε κάποια επιβλαβή βακτήρια, αύξηση κάποιων ωφέλιμων και σε πολλές περιπτώσεις ισορροπία ανάμεσα τους. Η θετική επίδραση των πολυφαινολών παρατηρήθηκε και στις *in vivo* μελέτες.

Συμπεράσματα: Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης είναι ότι η εντερική μικροχλωρίδα χρησιμοποιεί τις χημικές ενώσεις και τους μεταβολίτες των πολυφαινολών ως πρεβιοτικό υπόστρωμα. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να δράσουν θετικά για τα ωφέλιμα βακτήρια και να έχουν ανασταλτικό χαρακτήρα για τα επιβλαβή. Σημαντικό είναι και το γεγονός ότι πολλές φορές οι πολυφαινόλες βοηθάνε στο να επέλθει ισορροπία στο εντερικό μικροβίωμα. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για την επίδρασή των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα αλλά είναι προφανές ότι οι έρευνες πρέπει να συνεχιστούν για να υπάρξει μια πιο τεκμηριωμένη απάντηση.

Λέξεις κλειδιά: πολυφαινόλες, εντερικό μικροβίωμα, πρεβιοτικό υπόστρωμα, *in vitro*, *in vivo*

ABSTRACT

Introduction: The intestinal microbiome, the "new human organ", is the subject of research because it directly affects the health of its host mainly because it results in the synthesis of TMAO. The composition of the microflora is influenced by many factors. In recent years, intensive researches work has documenting the effect of polyphenols on the intestinal microflora, either through their chemical substances or through their metabolites.

Objective: The purpose of the current thesis is to document the effects of polyphenols on the intestinal microflora through research of the existing literature.

Methodology: The study was made through bibliographic reviews, using scientific articles retrieved from scientific article search engines like pubmed, scopus, scolar and Elsevier. The articles used had as objects the study of polyphenols, the intestinal microbiome and also the effect of polyphenols on the intestinal microbiome. The studies used were in vitro and clinical studies in vivo.

Results: The various studies made, proved that polyphenols are prebiotics and are used as substrates by the intestinal microbiome. In this way they interact with the intestinal microflora, regulating it. A decrease in some harmful bacteria, an increase in some beneficial bacteria and in many cases a balance between them was observed. The positive effects of polyphenols were also observed at in vivo clinical studies.

Conclusions: The conclusions of the current study are that the intestinal microflora uses the chemical compounds and metabolites of polyphenols as a prebiotic substrate. This means that they can have a positive effect on the beneficial bacteria and have an inhibitory character for the harmful ones. Also important is the fact that many times polyphenols help bring the balance to the intestinal microbiome. The studies carried out in animals and humans have provided important information on the effect of polyphenols on the intestinal microflora but it is clear that the research needs to be continued to provide a more substantiated result.

Key words: polyphenols, intestinal microbiome, prebiotic substrate, in vitro, in vivo

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	V
Abstract.....	VI
Περιεχόμενα.....	VII
Κατάλογος εικόνων.....	IX
Κατάλογος πινάκων.....	XI
Εισαγωγή.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Πολυφαινόλες.....	3
1.1. Ορισμός και χημική δομή.....	3
1.2. Κατηγορίες πολυφαινολών.....	3
1.3. Πηγές πολυφαινολών.....	6
1.4. Βιολογικές δραστηριότητες.....	7
1.4.1 Αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών.....	7
1.4.2 Κυτταρική σηματοδότηση και πολυφαινόλες.....	7
1.4.2.1 Πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων.....	8
1.4.2.2. Πρόληψη του διαβήτη.....	9
1.4.2.3. Πρόληψη του καρκίνου.....	10
1.4.2.4. Νευροπροστασία και γνωστική λειτουργία.....	11
1.5. Απορρόφηση και μεταβολισμός.....	12
1.6. Τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ2 ^ο : Μικροβίωμα.....	16
2.1. Τι είναι το μικροβίωμα.....	16

2.2. Ανθρώπινο μικροβίωμα.....	17
2.3. Εντερικό μικροβίωμα.....	20
2.3.1. Εντερικό μικροβίωμα και υγεία.....	23
2.3.2. Εντερικό μικροβίωμα και ηλικία.....	24
2.3.3. Εντερικό μικροβίωμα και ασθένειες.....	25
2.4 ΤΜΑΟ.....	26
Κεφάλαιο 3 ^ο : Πολυφαινόλες και εντερικό μικροβίωμα.....	29
3.1. Πρεβιοτικά και πολυφαινόλες.....	29
3.2. Πολυφαινόλες ως πρεβιοτικό υπόστρωμα.....	30
3.3. Οι διαφοροί τύποι πολυφαινολών και η υγεία του ξενιστή.....	31
3.4. Πολυφαινόλες και διαμόρφωση του μικροβιώματος in vitro.....	34
3.5. Πολυφαινόλες και διαμόρφωση του μικροβιώματος in vivo.....	38
Κεφάλαιο 4 ^ο : Συμπεράσματα.....	44
Βιβλιογραφία.....	45

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1 : Δομή φαινόλης.....	3
Εικόνα 2: Βασικές δομές των φλαβονοειδών.....	4
Εικόνα 3: Κουμαρικό οξύ.....	4
Εικόνα 4: Ρεσβερατρόλη.....	5
Εικόνα 5: Πινορεσινόλη.....	5
Εικόνα 6: Πλειοτροπικές επιδράσεις των πολυφαινολών στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	8
Εικόνα 7: Μηχανισμοί της ανθρώπινης αμυλίνης (hA) που προκαλεί τον θάνατο των β-κυττάρων.....	9
Εικόνα 8: Επίδραση των φλαβοφαινολών του κακάου στον εγκέφαλο.....	11
Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση της απορρόφησης και του μεταβολισμού των πολυφαινολών...	12
Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση της απορρόφησης και του μεταβολισμού των πολυφαινολών	12
Εικόνα 11: Αιμόλυση.....	14
Εικόνα 12: Μικροβίωμα.....	16
Εικόνα 13: Ανθρώπινο μικροβίωμα.....	17
Εικόνα 14 : Συνεξέλιξη ξενιστή –μικροβίων.....	18
Εικόνα 15: Κατανομή του αριθμού και της μάζας κυττάρων για διαφορετικούς τύπους κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα.....	19
Εικόνα 16: Εντερικό μικροβίωμα.....	20
Εικόνα 17: Φωτογραφίες εντερικών βακτηρίων.....	21
Εικόνα 18: Εντερότυποι.....	23

Εικόνα 19: Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μητρική ή βρεφική μικροχλωρίδα και τα παράθυρα ευκαιρίας για τη διαμόρφωση της μικροχλωρίδας.....	24
Εικόνα 20: Η ανθρώπινη μικροβιακή συμβίωση έχει στενή σχέση με ασθένειες διαφορετικών Συστημάτων.....	25
Εικόνα 21: "Μονοπάτια" για το σχηματισμό του N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (TMAO).....	26
Εικόνα 22: Πρεβιοτική ταξινόμηση.....	31

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1: in vitro μελέτες.....	34
Πίνακας 2: In vivo κλινικές μελέτες.....	40

Εισαγωγή:

Οι πολυφαινόλες είναι μια μεγάλη κατηγορία χημικών ενώσεων που απαντώνται στη φύση, είναι προϊόντα δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών. Οι χημικές αυτές ουσίες είναι γνωστές ως φυτοχημικά. Συνήθως απαντώνται τέσσερις κύριες κατηγορίες: τα φαινολικά οξέα, τα φλαβονοειδή, τα στυλβένια και τις λιγνάνες. Στις τροφές υπάρχουν στα φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, μπαχαρικά και καρυκεύματα, στη μαύρη σοκολάτα, στο παρθένο ελαιόλαδο και σησαμέλαιο καθώς και σε τσάι, καφέ και κόκκινο κρασί. Η πρόσληψη τους από τρόφιμα μπορεί να φτάσει το 1g/d, ποσότητα δηλαδή πολύ υψηλότερη από όλες τις άλλες κατηγορίες φυτοχημικών και αντιοξειδωτικών. Οι χημικές τους ιδιότητες, ο μεταβολισμός τους και η απορρόφησή τους, τους προσδίδουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Επιδρούν στην κυτταρική σηματοδότηση, προστασία σε καρδιαγγειακές παθήσεις, σακχαρώδη διαβήτη, καρκίνο, νευροπροστασία, γνωστική λειτουργία. Τα μεταβολικά τους μονοπάτια χρίζουν ακόμη έρευνας για πλήρη κατανόηση. Από τις πολυφαινόλες μόνο το 5-10% απορροφάτε από το λεπτό έντερο το υπόλοιπο φτάνει στο παχύ έντερο και επηρεάζει την εντερική μικροχλωρίδα.

Το μικροβίωμα ενός οργανισμού υπάρχει σε όλους τους ιστούς του. Το εντερικό μικροβίωμα είναι αυτό που απασχολεί την συγκεκριμένη έρευνα. Το κυρίαρχο είδος που αποικεί είναι τα βακτήρια τα οποία κατατάσσονται σε ωφέλιμα, επιβλαβή και ευκαιριακά. Επίσης υπάρχουν Ιοί, Μύκητες και Αρχαία. Η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζεται από την ηλικία, τη διατροφή και τον τρόπο ζωής του ανθρώπου. Όταν βρίσκεται σε δυσβίωση με τον ξενιστή του έχει αποδειχτεί ότι συνδέεται με την παρουσίαση διαφόρων ασθενειών. Αυτό συνδέεται κυρίως με την παραγωγή TMA που στη συνέχεια μετατρέπεται σε TMAO στο ύπαρ. Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του TMAO στο πλάσμα και ενός αυξημένου κινδύνου για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια και θάνατο. Το TMAO παρουσιάζει αθηρογόνο δράση που αποδίδεται σε αλλαγές στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και των χολικών οξέων, στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών οδών και στην προώθηση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων. Πρέπει λοιπόν να βρεθεί τρόπος να ελεγχθούν οι ποσότητες του TMAO στον οργανισμό. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω της εντερικής μικροχλωρίδας μειώνοντας τα επιβλαβή βακτήρια ή φέρνοντας ισορροπία- συμβίωση με τον ξενιστή. Η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών του ανθρώπου μπορεί να συντελέσει σε αυτό.

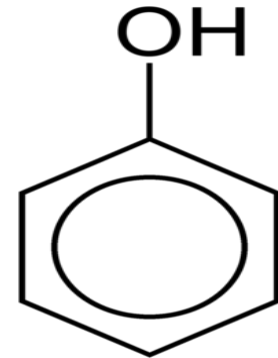
Οι πολυφαινόλες μπορούν να επιδράσουν στην εντερική μικροχλωρίδα ώστε να μειωθούν τα επιβλαβή βακτήρια, να αυξηθούν τα ωφέλιμα οδηγώντας έτσι στην συμβίωση τους με τον ξενιστή. Τα τελευταία χρόνια χαρακτηρίστηκαν ως πρεβιοτικά που χρησιμοποιούνται από τα βακτήρια ως

υπόστρωμα, ιδίως οι φαινολικές τους ενώσεις και έτσι παράγονται βιοδραστικοί μεταβολίτες. Επηρεάζουν την ανάπτυξη και το μεταβολισμό των βακτηρίων καθώς και τη λειτουργία της κυτταρικής τους μεμβράνης. Μελετήθηκαν έρευνες τόσο in vitro όσο και in vivo που δείχνουν την θετική επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Πολυφαινόλες

1.1.Ορισμός και δομή.

Οι πολυφαινόλες (PP) είναι μια μεγάλη κατηγορία οργανικών ενώσεων που περιέχουν πολλές μονάδες φαινόλης, δηλαδή έναν δακτύλιο έξι ατόμων άνθρακα (βενζόλιο, αρωματικός δακτύλιος) και μιας ή περισσότερων υδροξυλομάδων ενωμένων απευθείας στον δακτύλιο.



Εικόνα 1 : Δομή φαινόλης

Είναι απλά μόρια όπως τα φαινολικά οξέα ή υψηλά πολυμερισμένες ενώσεις όπως οι τανίνες. Οι πολυφαινόλες έχουν συχνά και άλλες λειτουργικές ομάδες εκτός από τις ομάδες υδροξυλίου. Αυτές, δηλαδή οι λειτουργικές ομάδες, είναι τα καρβοξυλικά οξέα, τα οργανικά οξέα, οι αμίνες και τα λιπίδια. Το υδατανθρακικό τους τμήμα μπορεί να είναι μοσακχαρίτης ή δισακχαρίτης ή ολιγισακχαρίτης.

Κατά την οξείδωση οι πολυφαινόλες αντιδρούν και για αυτό και χαρακτηρίζονται ως αντιοξειδωτικά *in vitro* (1). Είναι συνήθως μακρομόρια με μοριακό βάρος περίπου 800 daltons. Το μοριακό τους βάρος επιτρέπει τη δυνατότητα ταχείας διάχυσης στις κυτταρικές μεμβράνες. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να φτάσουν σε ενδοκυτταρικές θέσεις δράσης ή να παραμείνουν ως χρωστικές, όταν το κύτταρο γεράσει.

Οι μεγαλύτερες πολυφαινόλες βιοσυντίθενται από μικρότερες *in situ* σε μη υδρολυόμενες τανίνες. Είναι χημικές ενώσεις που βρίσκονται στη φύση (2) και προϊόντα δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών. Οι χημικές αυτές ουσίες μεταβολισμού των φυτών είναι γνωστές ως φυτοχημικά και έχουν βρεθεί περισσότερες από 8000 στη φύση

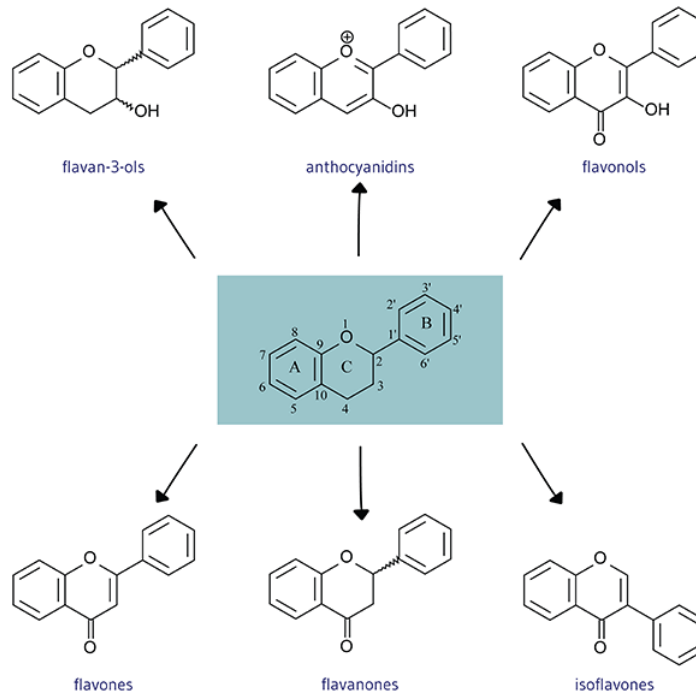
1.2. Κατηγορίες πολυφαινολών

Συνήθως απαντώνται τέσσερις κύριες κατηγορίες: τα φαινολικά οξέα, τα φλαβονοειδή, τα στυλβένια και τις λιγνάνες.(3)

α. Τα φλαβονοειδή: ανθοκυανίνες και ανθοξανθίνες.

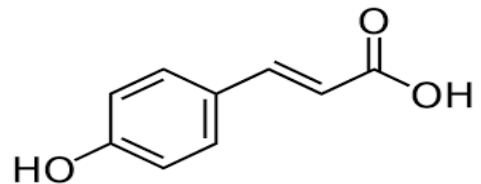
Στα τρόφιμα υπάρχει άφθονη ποσότητα από φλαβονοειδή. Συγκεκριμένα υπάρχει η κατεχίνη (τσάι, φρούτα), οι προανθοκυανιδίνες (μήλο, σταφύλι, κακάο) η κερσετίνη (κρεμμύδι, τσάι, μήλα). η κυανιδίνη (κόκκινα φρούτα και μούρα), η εσπερετίνη (εσπεριδοειδή) και η daidzein (σόγια) (4,5) Επίσης, στην ομάδα των φλαβονοειδών ανήκουν τα φυτοιστρογόνα, δηλαδή ουσίες που η βιολογική τους δράση είναι παρόμοια με αυτή των οιστρογόνων.

Figure 1. Basic Structures of Flavonoid Subclasses



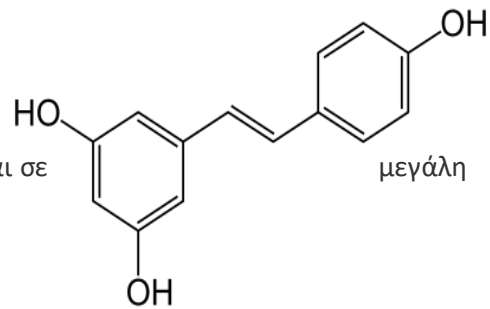
Εικόνα 2: Βασικές δομές των φλαβονοειδών

β. Τα φαινολικά οξέα: αποτελούν περίπου το 30% των συνολικών πολυφαινολών. Κάποιοι από τους πιο γνωστούς εκπρόσωπους της κατηγορίας αυτής είναι το καφεϊκό, το π-κουμαρικό, σαλικυλικό και το γαλλικό οξύ.



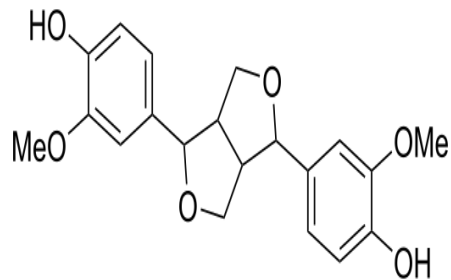
Εικόνα 3: Κουμαρικό οξύ

γ. Στιλβένια: η ρεσβερατρόλη αποτελεί το πιο μελετημένο είδος πολυφαινόλων και βρίσκεται σε περιεκτικότητα στα σταφύλια.



Εκτίμα 4: Ρεσβερατρόλη

δ. Οι λιγνάνες: είναι πολυφαινόλες που προέρχονται από φαινυλαλανίνη, η οποία βρίσκεται στον λιναρόσπορο και σε άλλα δημητριακά.



Εκτίμα 5: πινορεσινόλη

Ο μεγαλύτερος αριθμός πολυφαινόλων είναι οι συμπυκνωμένες τανίνες. Αυτές τις βρίσκουμε σχεδόν σε όλες τις οικογένειες των φυτών. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν στον ιστό των φύλλων, στην επιδερμίδα, στα στρώματα του φλοιού, στα άνθη και στους καρπούς. Στους τελευταίους μάλιστα συγκεντρώνονται και οι μεγαλύτερες ποσότητες. Σημαντικό ρόλο έχουν επίσης στην δασική οικολογία λόγω της αποσυνθετικής τους ικανότητας και του ρόλου τους στους κύκλους των θρεπτικών συστατικών.

Οι συμπυκνωμένες τανίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό στη γεύσης, του αρώματος, του χρώματος και άλλων χαρακτηριστικών των φυτικών τροφών.

Οι πολυφαινόλες βρίσκονται επίσης στα ζώα. Στα αρθρόποδα, όπως τα έντομα (6), και στα μαλακόστρακα (7)

Ο αριθμός των πολυφαινολών σε ένα τρόφιμο μπορεί να ποικίλει ανάλογα με:

- Τον τόπο καλλιέργειας του τροφίμου
- Τον τρόπο καλλιέργειας και μεταφοράς του
- Τον βαθμό ωριμότητάς του
- Τον τρόπο μαγειρέματος, ή προετοιμασίας του

1.3. Πηγές πολυφαινολών:

Φρούτα: πορτοκάλια, μήλα, σταφύλια, ροδάκινα, χυμός γκρέιπφρουτ, κεράσια, βατόμουρα, χυμός ροδιού, σμέουρα, δαμάσκηνα, φράουλες, βερίκοκα.

Λαχανικά: σπανάκι, κρεμμύδια, πατάτες, μαύρες και πράσινες ελιές, μπρόκολα, σπαράγγια, καρότα.

Δημητριακά ολικής αλέσεως: σιτάρι ολικής αλέσεως, σίκαλη, αλεύρι βρώμης, Ξηροί καρποί, σπόροι και όσπρια, ψημένοι σπόροι σόγιας, φασόλια, κάστανα, φουντούκια, φιστίκια πεκάν, αμύγδαλα, καρύδια, λιναρόσπορος

Ποτά: καφές, τσάι, κόκκινο κρασί

Λίπη: μαύρη σοκολάτα, παρθένο ελαιόλαδο, σησαμέλαιο

Μπαχαρικά και καρυκεύματα: σκόνη, κακάο, κάπαρη, κριθάρι, αποξηραμένη ρίγανη, αποξηραμένο δενδρολίβανο, σάλτσα σόγιας, γαρίφαλο, αστεροειδής γλυκάνισος, αποξηραμένο φασκόμηλο, αποξηραμένος δυόσμος, αποξηραμένο θυμάρι, σκόνη κάρι, αποξηραμένο τζίντζερ, κύμινο, κανέλα.

Η πρόσληψη τους από τρόφιμα μπορεί να φτάσει το 1g/d, ποσότητα δηλαδή πολύ υψηλότερη από όλες τις άλλες κατηγορίες φυτοχημικών και αντιοξειδωτικών. Μάλιστα, είναι δέκα φορές υψηλότερη από την πρόσληψη της βιταμίνης C και εκατό φορές υψηλότερη από την βιταμίνη E των καροτενοειδών. (8)

Οι πολυφαινόλες στα φρούτα έχουν έως και 0,2-0,3% του νωπού τους βάρους. Μάλιστα, όταν κανείς καταναλώνει τροφές όπως σοκολάτα και όσπρια ή πίνει κρασί και τσάι λαμβάνει περίπου ένα γραμμάριο πολυφαινόλης την ημέρα. (9)

Επειδή όμως δεν χρησιμοποιούνται ούτε για την ανάπτυξη, την επιβίωση ή την αναπαραγωγή αλλά ούτε παρέχουν κάποια διατροφική ενέργεια, δεν μπορούν να θεωρηθούν ως θρεπτικά συστατικά (10). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχουν συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης, όπως υπάρχουν για τις βιταμίνες, τα μέταλλα και τις φυτικές ίνες, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις Ηνωμένες Πολιτείες. (10,11,12)

1.4. Βιολογικές δραστηριότητες

1.4.1 Αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών

Τα αντιοξειδωτικά είναι ενώσεις που αναστέλλουν την οξείδωση, δηλαδή μια χημική αντίδραση που μπορεί να παράγει ελεύθερες ρίζες. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στον πολυμερισμό και σε άλλες αλυσιδωτές αντιδράσεις.

Οι πολυφαινόλες παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές δράσεις που βοηθούν στον μη σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Δρουν ως αντιοξειδωτικά και έχουν με παρόμοια δράση με αυτή των ορμονών. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας και της ευεξίας μέσω αυτής τους της δράσης. Η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών έχει μελετηθεί κυρίως *in vitro*. Οι πολυφαινόλες είναι γνωστές ως κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ολική αντιοξειδωτική δράση των φρούτων (13). Το κάνουν με δωρεά ενός ατόμου ηλεκτρονίου ή υδρογόνου σε αντιδραστικά είδη οξυγόνου, αζώτου και χλωρίου που βασίζονται είτε στη μεταφορά ατόμου υδρογόνου είτε στη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου με μεταφορά πρωτονίων(14) . Αντιδρώντας με την εσωτερική πλευρά των υδρόφοβων ενώσεων της πλασματικής μεμβράνης, οι πολυφαινόλες εμποδίζουν την οξείδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, προστατεύοντας έτσι τη δομή, τη ρευστότητα και τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης (15,16). Οι πολυφαινόλες επίσης χηλώνουν τα μέταλλα μετάπτωσης ως Fe^{2+} , μειώνοντας έτσι άμεσα την αντίδραση Fenton και αποτρέποντας την οξείδωση από ρίζες υδροξυλίου υψηλής αντίδρασης (17,18)

Αντίθετα στις *in vivo* μελέτες οι περισσότερες πολυφαινόλες μεταβολίζονται από την κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση. Άρα δεν έχουν τη χημική δομή που επιτρέπει την αντιοξειδωτική δράση (19). Μπορούν όμως να ασκούν βιολογική δραστηριότητα ως μόρια σηματοδότησης (68) και ορισμένες από αυτές θεωρούνται βιοδραστικές ενώσεις (20).

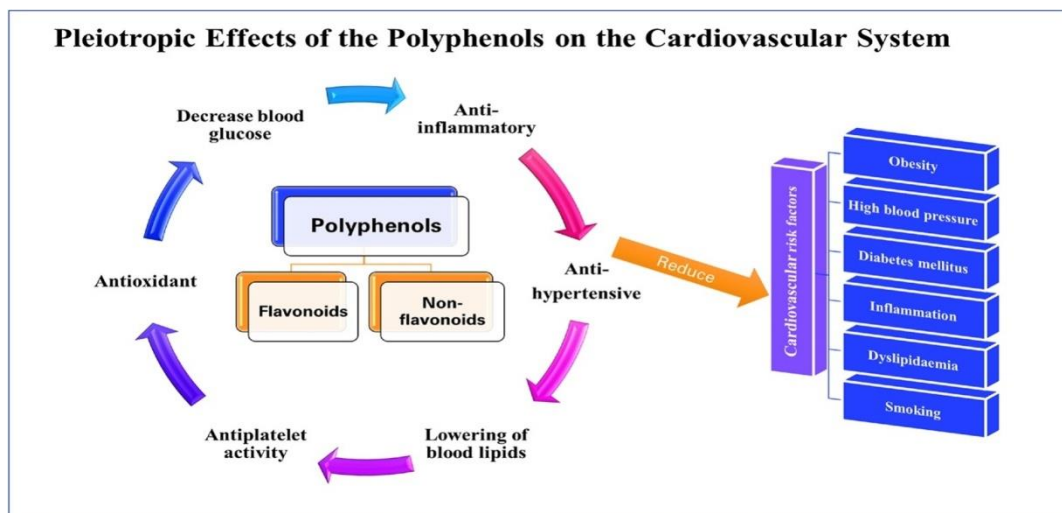
1.4.2 Κυτταρική σηματοδότηση και πολυφαινόλες

Η κυτταρική σηματοδότηση ή τα λεγόμενα μονοπάτια μεταγωγής σήματος είναι "καταρράκτες" από γεγονότα, που μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων. Αυτό οφείλεται στην ικανότητα των κυττάρων να απαντούν σε μια ποικιλία από διαφορετικά σήματα ή πιέσεις με αποτέλεσμα να αυξάνεται ή να μειώνεται η διαθεσιμότητα κάποιων πρωτεϊνών. Αυτά τα μονοπάτια ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές διεργασίες όπως, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις, η απόπτωση και η επιβίωση.

Στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί από πειράματα κυτταροκαλλιιεργειών έχουν δείξει ότι οι αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές, αντικαρκινικές και νευροπροστατευτικές τους δραστηριότητες, σχετίζονται με την ικανότητά τους να ρυθμίζουν τις οδούς της κυτταρικής σηματοδότησης.(21) Όμως, η κυτταρική σηματοδότηση απαιτεί σημαντικά χαμηλότερες ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις από αυτές που απαιτούνται για να επηρεάσουν την κυτταρική αντιοξειδωτική ικανότητα. Αυτό σημαίνει ότι οι μεταβολίτες τους διατηρούν την ικανότητα τους να αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες, οι οποίες σηματοδοτούν τα κύτταρα. Οι κινάσες είναι πρωτεΐνες που μπορούν καταλύοντας τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών στόχων να μεταγάγουν το σήμα, ώστε αυτές ή να ενεργοποιούνται ή να αναστέλλονται. Τα αποτελέσματα κυτταροκαλλιιεργειών απέδειξαν την ικανότητα των φλαβονοειδών στο να επηρεάζουν μια χρόνια νόσο αναστέλλοντας επιλεκτικά τις κινάσες.(21).

Παραδείγματα σημαντικών βιολογικών δραστηριοτήτων των φλαβονοειδών:

1.4.2.1. Πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων:

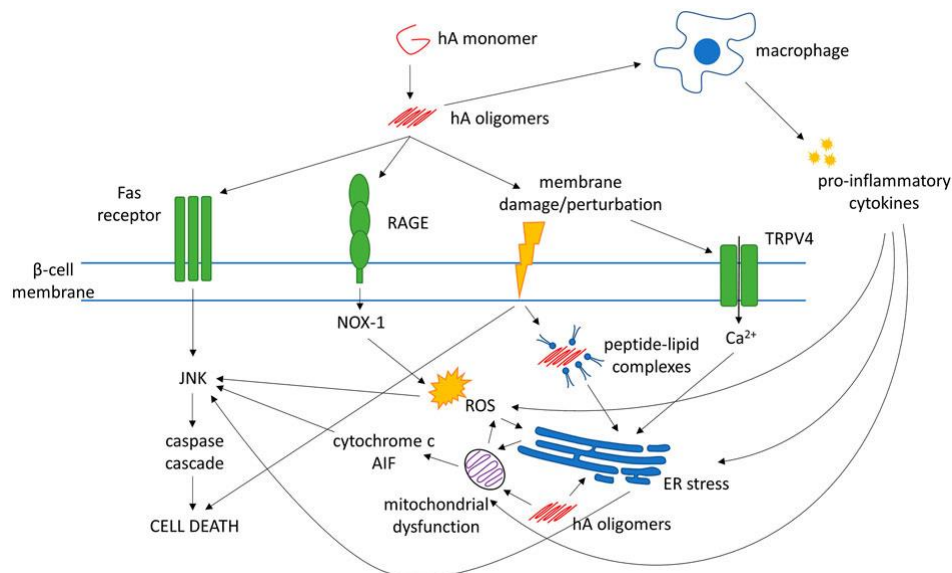


Εικόνα 6: Πλειοτροπικές επιδράσεις των πολυφαινολών στο καρδιαγγειακό σύστημα (22)

Πολυάριθμες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες αποδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των φυσικών συμπληρωμάτων πολυφαινόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μέσα από προκλινικές και κλινικές μελέτες, στις οποίες δοκιμάστικαν οι πολυφαινόλες, παρατηρήθηκε ότι

η θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων και πολλών άλλων ασθενειών μπορεί να καταστεί δυνατή από τις πολυφαινόλες, που υπάρχουν σε ορισμένα φαρμακευτικά φυτά. In vivo, in vitro και πολυάριθμες κλινικές δοκιμές έχουν αναφέρει ότι η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε πολυφαινόλες μπορεί να είναι σημαντικά ωφέλιμη στην πρόληψη και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιαιμοπεταλιακών και άλλων πλειοτροπικών δράσεων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι έχουν την ικανότητα να βελτιώνουν τα επίπεδα των TG, CRP, LDL και VLDL. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, καθώς και τον κίνδυνο συννοσηροτήτων που σχετίζονται με αυτό. Παρόλο που υπάρχουν όλες αυτές οι προκλινικές και κλινικές δοκιμές, απαιτούνται συγκεκριμένα στοιχεία που θα επιβεβαιώσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα των πολυφαινολών στην προφύλαξη και θεραπεία των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Απαιτούνται ακόμη ορισμένες βελτιώσεις σε παραμέτρους, όπως η τυποποίηση της δοσολογίας και η περίοδος παρέμβασης, οι οποίες θα επιτρέψουν περαιτέρω τη δημιουργία μιας τυποποιημένης επεξεργασίας πολυφαινολών, διαθέσιμη είτε σαν εκχυλίσματα, είτε σαν χυμούς.(22)

1.4.2.2. Πρόληψη του διαβήτη:



Εικόνα 7: Μηχανισμοί της ανθρώπινης αμυλίνης (hA) που προκαλεί τον θάνατο των β- κυττάρων. Συντομογραφίες: AIF, παράγοντας που προκαλεί απόπτωση. ER, ενδοπλασματικό δίκτυο; JNK, C-Jun N-τελική κινάση; NOX-1, NADPH οξειδάση-1; RAGE, υποδοχέας για προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης. ROS, δραστικά είδη οξυγόνου. TRPV4, υποοικογένεια V 4 καναλιού κατιόντων δυναμικού παροδικού υποδοχέα (23)

Ανάμεσα στις θεραπείες των μεταβολικών διαταραχών, που συνδέονται με τις πολυφαινόλες, είναι και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2). Εξετάστηκαν στοιχεία από *in vivo*, *in vitro*, καθώς και από κλινικές μελέτες, για όσον αφορά την αντιδιαβητική ικανότητα των πολυφαινολών. Εστιάστηκε στο πώς οι πολυφαινόλες μπορούν να καταστείλουν ή να τροποποιήσουν τον σχηματισμό των κυτταροτοξικών συσσωματωμάτων της ανθρώπινης αμυλίνης (hA) στην παθογένεση του ΣΔ2.

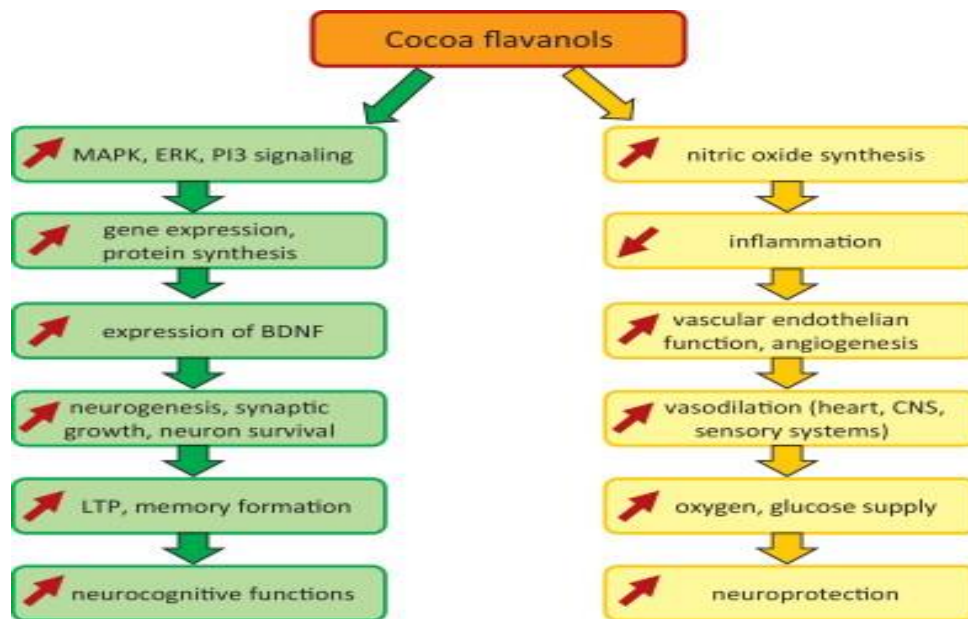
Είναι γνωστό ότι διαλυτά και μικρά ολιγομερή της Αμυλίνης προκαλούν κυτταροτοξικότητα στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και με αυτό τον τρόπο προκαλούν διαταραχή των β-κυττάρων στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου δύο. Μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, που προκαλούν απόπτωση των β-κυττάρων. Με αυτούς τους μηχανισμούς ασκούν αντιδιαβητικά αποτελέσματα. Όμως, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ικανότητά τους να αναστέλλουν και να αποσταθεροποιούν την αυτοσυναρμολόγηση από hA, απαιτεί αρωματικές μοριακές δομές που συνδέονται με λανθασμένα αναδιπλούμενα μονομερή ή ολιγομερή, σε συνδυασμό με γειτονικές υδροξυλομάδες, που υπάρχουν σε απλούς δακτυλίους φαινυλίου. Έτσι, αυτές οι πολυλειτουργικές ενώσεις έχουν τη δυνατότητα να είναι αποτελεσματικές έναντι των πλειοτροπικών μηχανισμών του ΣΔ2. Ωστόσο, θα απαιτηθεί ουσιαστική περαιτέρω έρευνα, προτού μπορέσει να προσδιοριστεί, εάν μια μοριακή οντότητα με βάση την πολυφαινόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό για τον διαβήτη τύπου 2.

(23)

1.4.2.3. Πρόληψη του καρκίνου,

Συμφώνα με τους Ashita Sharma, Mandeep Kaur, Jatinder Kaur Katnoria, Avinash Kaur Nagpal διάφορες μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε όλο τον κόσμο, έχουν υποστηρίξει: «οι πολυφαινόλες μπορούν να αναστείλουν τη δημιουργία όγκου, να προκαλέσουν απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα και να παρεμποδίσουν την εξέλιξη των όγκων. Αυτή η ομάδα θαυματουργών ενώσεων υπάρχει σε πλεόνασμα σε φυσικά φυτά και προϊόντα διατροφής. Η πρόσληψη πολυφαινολών μέσω της διατροφής μπορεί να καθαρίσει τα ROS και έτσι μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη του καρκίνου. Τα φυτικά προϊόντα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν μαζί με τη συμβατική χημειοθεραπεία για την ενίσχυση των χημειοπροληπτικών αποτελεσμάτων». Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται σε διάφορες *in vitro* και *in vivo* μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του αντικαρκινογόνου δυναμικού των πολυφαινολών, που υπάρχουν στα τρόφιμα μας. (24)

1.4.2.4. Νευροπροστασία και γνωστική λειτουργία:



Εικόνα 8: Επίδραση των φλαβοφαινολών του κακάου στον εγκέφαλο (25)

Οι φλαβοφαινόλες έχουν πολλές λειτουργίες (25, 26):

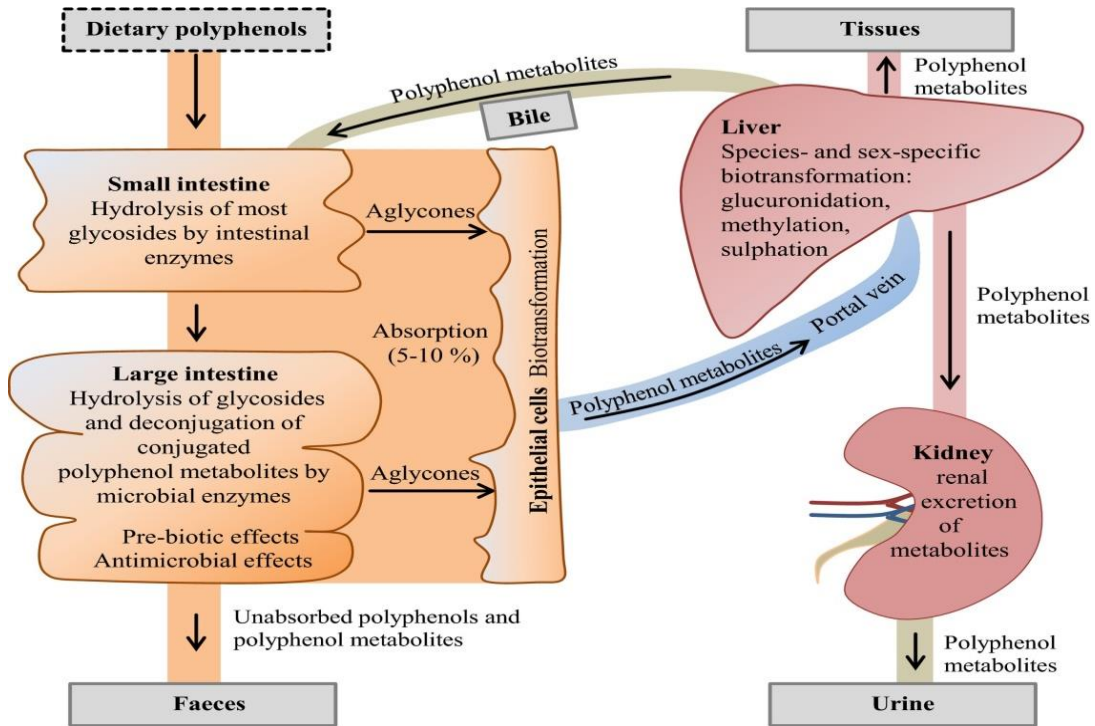
α) προάγουν τη νευρογένεση, τη συναπτική ανάπτυξη και την επιβίωση των νευρώνων στις περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες σχετίζονται με τη μάθηση και τη μνήμη, με την διέγερση της παραγωγής νευροτροφινών.

β) προστατεύουν τα κύτταρα του ιππόκαμπου και τα ντοπαμινεργικά από τα κυτταροτοξικά μόρια, τα οποία ελευθερώνονται από μη φυσιολογικά ενεργοποιημένα μικρογλοία και υπερτροφικά αστροκύτταρα - νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

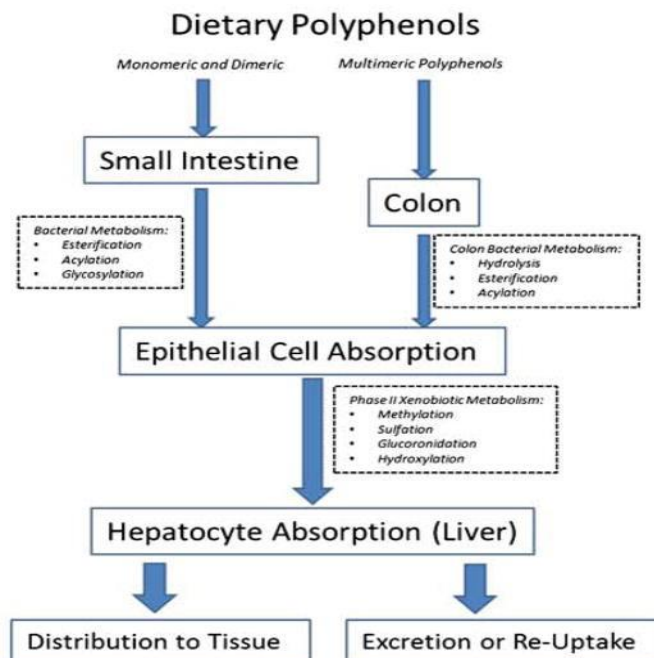
γ) μειώνουν τη νευροφλεγμονή αναστέλλοντας τη δημιουργία προφλεγμονωδών κυτοκινών, μεσολαβητών λιπιδίων και δραστικών ειδών οξυγόνου από αστροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα.

δ) διεγείρουν την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνει την εγκεφαλική ροή αίματος και προστατεύει τα τοιχώματα των αρτηριών από τη συσσώρευση αθηρωματικών πλακών.

1.5. Απορρόφηση και μεταβολισμός



Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση της απορρόφησης και του μεταβολισμού των πολυφαινολών (27)



Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση της απορρόφησης και του μεταβολισμού των πολυφαινολών(189)

Κατά την απορρόφηση και τον μεταβολισμό των πολυφαινολών μόνο ένα μικρό μέρος τους της τάξεως του 5-10% (27) και σε μορφή εστέρων, γλυκοσιδών ή πολυμερή απορροφώνται στο λεπτό έντερο μετά την υδρόλυση τους από πεπτικά ή μικροβιακά ένζυμα. Οι πολυφαινόλες αναγνωρίζονται ως ξενοβιοτικά από το σύστημα βιομετατροπής του οργανισμού. Γι' αυτό και οι περισσότερες πολυφαινόλες βιομετασχηματίζονται μέσω κλασικών οδών αποτοξίνωσης (μεθυλίωση, γλυκουρονίωση, θείωση) στα εντεροκύτταρα και στο ήπαρ σε ένα μεγάλο αριθμό υδρόφιλων συζευγμένων (μεθυλιωμένοι, γλυκουρονιωμένοι και θεικοί) μεταβολιτών, οι οποίοι μπορούν εν μέρει να φτάσουν στο αίμα και στους ιστούς, αλλά μπορούν επίσης γρήγορα να απεκκριθούν μέσω των ούρων και της χολής. Σημειώνεται μάλιστα ότι ένα μεγάλο ποσοστό των πολυφαινολών, συζευγνύονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν σύμπλοκα, τα οποία δεν υδρολύονται και δεν απορροφώνται καθόλου στο λεπτό έντερο. Οι συζευγμένοι μεταβολίτες, μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας επιστρέφουν στο λεπτό έντερο, όπου δε απορροφώνται και συνεχίζουν την πορεία τους στο παχύ έντερο, μαζί με τα φαινολικά τα οποία περνούν ανέπαφα. Εκεί, ο εντερικός μικροβιόκοσμος παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία υδρόλυσης ανάλογα με τους μικροοργανισμούς που αποικίζουν το παχύ έντερο κάθε οργανισμού. Οι ενώσεις, που προκύπτουν, είτε απορροφώνται είτε καταβολίζονται περαιτέρω σε μικρότερου μεγέθους φαινολικά παράγωγα. Η μεγάλη αναλογία πολυφαινολών, που διέρχεται από το λεπτό έντερο χωρίς να απορροφηθεί (περίπου 90% έως το 95% των πολυφαινολών που λαμβάνονται) (27), μαζί με συζευγμένους μεταβολίτες πολυφαινόλης, που εκκρίνονται από το ήπαρ μέσω της χολής, εισέρχονται στο κόλον και σχηματίζονται βιοτράνς ή/και αποσυζεύγονται με τη βοήθεια ενζυματικών δράσεων της μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου σε διάφορους μεταβολίτες πολυφαινόλης. Οι πολυφαινολικοί μεταβολίτες στο παχύ έντερο μπορούν στη συνέχεια να απορροφηθούν εν μέρει στην κυκλοφορία, αφού συζευχθούν ξανά στο εντεροκύτταρο και στο ήπαρ, εξυπηρετώντας εν μέρει είτε ως υποστρώματα, που προάγουν την ανάπτυξη (πρεβιοτική δράση), είτε ως αντιμικροβιακές ουσίες για τα βακτήρια του μικροβιώματος του παχέος εντέρου και του υπόλοιπου μέρους του.

Οι μη απορροφημένοι και οι μη μεταβολίτες πολυφαινολών απεκκρίνονται μέσω των κοπράνων.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό ότι η βιοδιαθεσιμότητα των φυτικών πολυφαινολών επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη χημική τους δομή (π.χ. γλυκοζυλίωση, εστεροποίηση και πολυμερισμός) και από τις ενώσεις με άλλα συστατικά φυτικών κυττάρων (ίνες, πρωτεΐνες). (28)

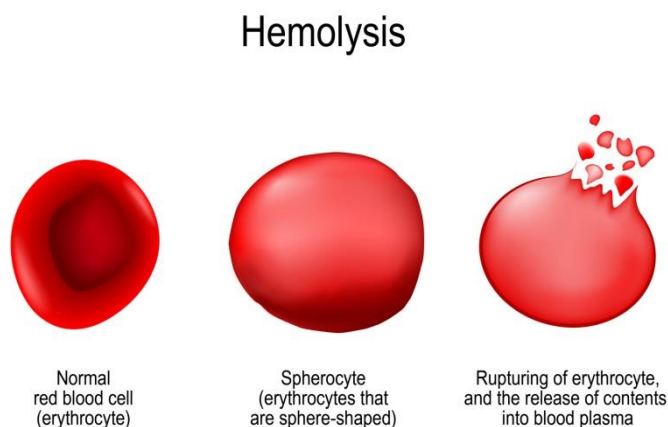
Αντίστοιχα, οι πιο άφθονες πολυφαινόλες σε φυτά ή φυτικά εκχυλίσματα δεν είναι απαραίτητα αυτές με την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα. Ένα δεύτερο σημαντικό μήνυμα είναι ότι υπάρχει αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ των πολυφαινόλων και της μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου. Αυτό σημαίνει ότι ο βιομετασχηματισμός των πολυφαινόλων από τη μικροχλωρίδα του εντέρου στους μεταβολίτες της πολυφαινόλης και η ρύθμιση της σύνθεσης μικροβίων από μεταβολίτες πολυφαινόλης, είναι πιθανόν ένας βασικός μηχανισμός που εξηγεί πολλές επιδράσεις των πολυφαινόλων, που προάγουν την υγεία.

Η αποτελεσματικότητα των πολυφαινόλων ως αντιοξειδωτικών ενώσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χημική δομή τους. Η ίδια η φαινόλη είναι ανενεργή ως αντιοξειδωτικό, αλλά τα ορθοδιφαινικά και τα παραδιφαινικά έχουν αντιοξειδωτική ικανότητα, η οποία αυξάνεται με την υποκατάσταση των ατόμων υδρογόνου με ομάδες αιθυλίου ή η-βουτυλίου. Τα φλαβονοειδή είναι από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά φυτών. (29)

Η αντιοξειδωτική αποτελεσματικότητα τους εξαρτάται από την έκταση της απορρόφησης και του μεταβολισμού αυτών των ενώσεων, καθώς και από τη δράση μεθοξυλιωμένων και συζευγμένων μορφών, που κυκλοφορούν στο πλάσμα. (29)

1.6. Τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη πολυφαινόλης κυμαίνονται από ήπιες (π.χ. συμπτώματα του γαστρεντερικού σωλήνα) (30) έως σοβαρές (π.χ. αιμολυτική αναιμία ή ηπατοτοξικότητα). (31)



Εικόνα 11: Αιμόλυση (31)

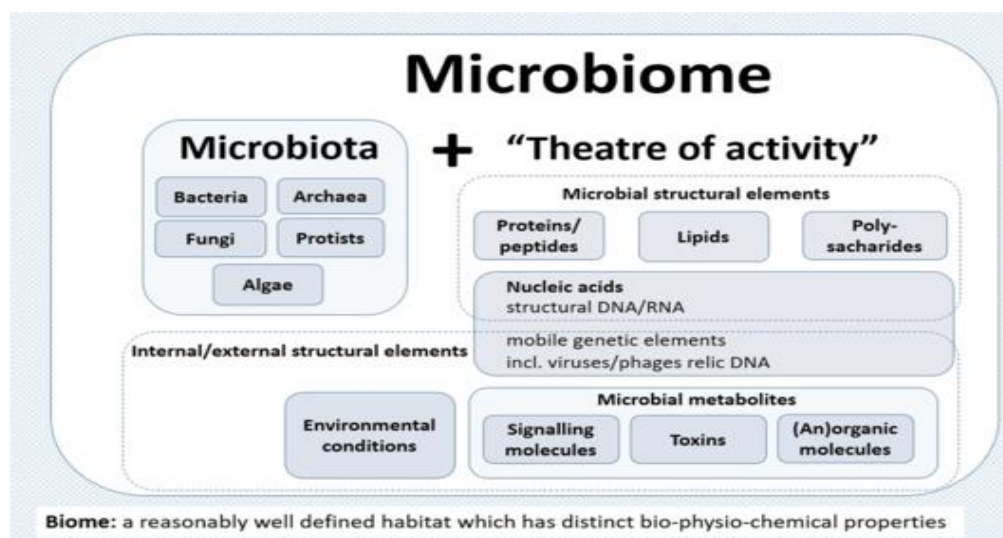
Η αιμολυτική αναιμία μετά από κατανάλωση πολυφαινόλης τεκμηριώθηκε το 1988 με αποτέλεσμα την απόσυρση ενός φαρμάκου που περιέχει κατεχίνη .(32)

Ο μεταβολισμός των πολυφαινολών μπορεί να οδηγήσει σε αλληλεπιδράσεις φλαβονοειδών-φαρμάκων, όπως σε αλληλεπιδράσεις γκρέιπφρουτ-φαρμάκου , που περιλαμβάνει αναστολή του ηπατικού ενζύμου, CYP3A4 , πιθανότατα από φουρανοκουμαρίνες γκρέιπφρουτ , μια κατηγορία πολυφαινόλης.(30,31)Η Ευρωπαϊκή αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων καθόρισε ανώτατα όρια για ορισμένα συμπληρώματα και πρόσθετα που περιέχουν πολυφαινόλη, όπως το εκχύλισμα πράσινου τσαγιού ή η κουρκουμίνη. (33,34) Για τις περισσότερες πολυφαινόλες, που βρίσκονται στη διατροφή, μια αρνητική επίδραση πέρα από τις αλληλεπιδράσεις θρεπτικών ουσιών και φαρμάκων είναι απίθανη. (30)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : Μικροβίωμα

2.1. Τι είναι το μικροβίωμα

Μικροβίωμα είναι η κοινότητα των μικροοργανισμών που μπορούν να ζουν μαζί σε οποιοδήποτε δεδομένο βίοτοπο.(35) Ορίστηκε με μεγαλύτερη ακρίβεια το 1988 από τους Whipps *et al.* ως "μια χαρακτηριστική μικροβιακή κοινότητα που καταλαμβάνει έναν εύλογα καλά καθορισμένο βίοτοπο που έχει διακριτές φυσικοχημικές ιδιότητες. Επομένως, ο όρος δεν αναφέρεται μόνο στους εμπλεκόμενους μικροοργανισμούς, αλλά περιλαμβάνει επίσης "το θέατρο της δραστηριότητάς τους" (δομικά στοιχεία, μεταβολίτες / μόρια σήματος και τις συνθήκες του περιβάλλοντος). (36)



Εικόνα 12: Μικροβίωμα (37)

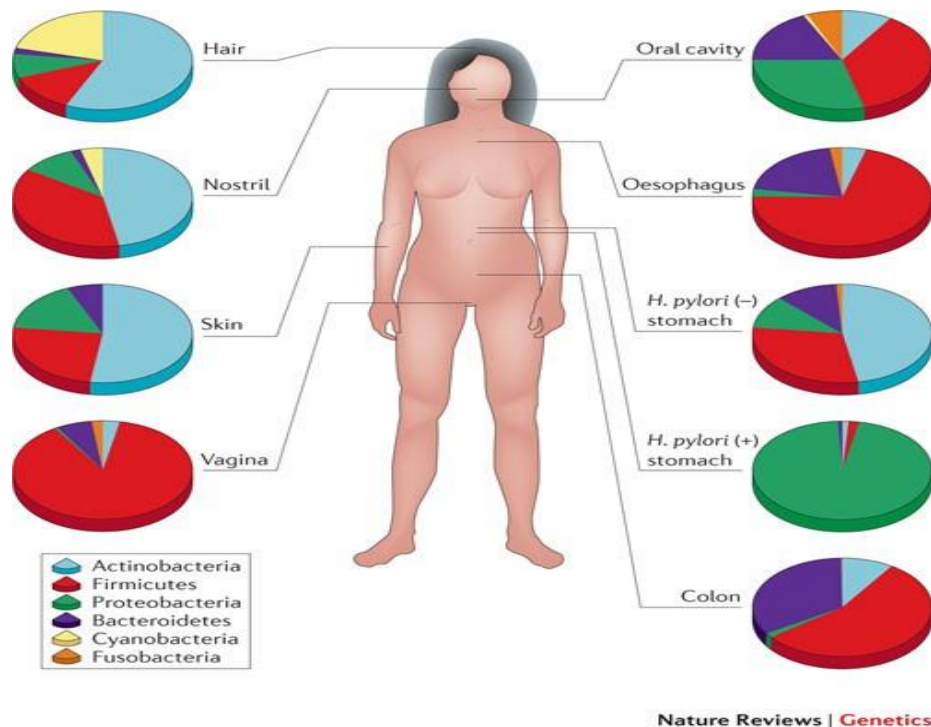
Το 2020 μια ομάδα ερευνητών μελετώντας διαφορετικές περιοχές μικροβιώματος δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους σχετικά με τον ορισμό του (37,38). Πρότειναν έναν ορισμό χρησιμοποιώντας ως βάση την αναβίωση αυτού που χαρακτήρισαν ως «συμπαγής, σαφή και περιεκτική περιγραφή του όρου» όπως αρχικά παρείχε οι Whipps *et al.* το 1988. Ο ορισμός τροποποιήθηκε μετά από ένα σύνολο συστάσεων λαμβάνοντας υπόψη τις μεταγενέστερες τεχνολογικές εξελίξεις και τα ερευνητικά ευρήματα. Διαχωρίστηκαν οι όροι μικροβίωμα και microbiota. Παράλληλα, υπήρξε μια συζήτηση σχετικά με τη σύνθεση της μικροχλωρίδας, την ετερογένεια και τη δυναμική των μικροβιωμάτων σε χρόνο και χώρο, τη σταθερότητα και την ανθεκτικότητα των μικροβιακών δικτύων, τον ορισμό των πυρήνων μικροβιωμάτων και τα λειτουργικά σχετικά βασικά είδη, καθώς και τις συνεξελικτικές αρχές του αλληλεπιδράσεις μικροβίου-ξενιστή και μεταξύ ειδών εντός του μικροβιώματος.(37) Ο ορισμός που είχε δοθεί το

1988 περιέχει όλα τα σημαντικά σημεία που ισχύουν ακόμη και σήμερα. Συμπληρώθηκε όμως από δύο επεξηγηματικές παραγράφους, οι οποίες διαφοροποιούν τους όρους microbiome και microbiota.

Το μικροβίωμα (microbiome), εκτός της χαρακτηριστικής μικροβιακής ομάδας (κοινότητας), η οποία καταλαμβάνει έναν συγκεκριμένο βιότοπο με συγκεκριμένες φυσικοχημικές ιδιότητες και με το "θέατρο της δραστηριότητας του", έχει την ικανότητα να σχηματίζει ένα δυναμικό και διαδραστικό μικροοικοσύστημα επιρρεπές σε αλλαγές στο χρόνο και στην κλίμακα, που είναι ενσωματωμένο σε μακρο-οικοσυστήματα συμπεριλαμβανομένων των ευκαρυωτικών ξενιστών (37).

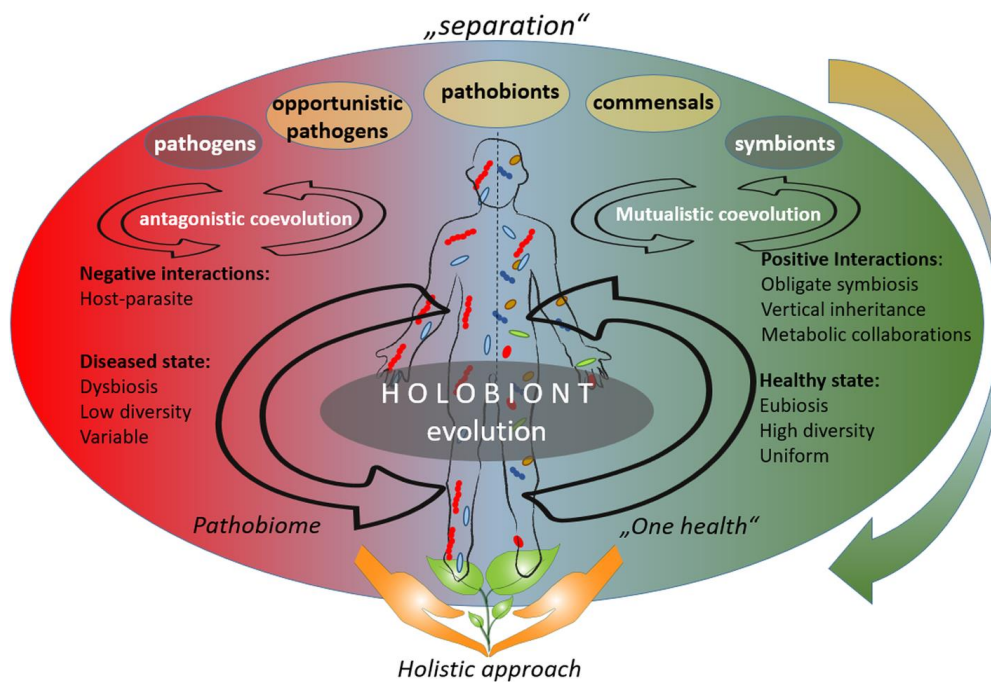
Η μικροχλωρίδα (microbiota), αντίθετα είναι η συγκέντρωση μικροοργανισμών που ανήκουν σε διαφορετικά βασίλεια: προκαρυώτες (βακτήρια, αρχαία), ευκαρυώτες (φύκια, πρωτόζωα, μύκητες κ.λπ.). Το «θέατρο δραστηριότητάς τους» περιλαμβάνει μικροβιακές δομές, μεταβολίτες, κινητά γενετικά στοιχεία (όπως τρανσποζόνια, φάγους και ιούς), και κατάλοιπο DNA ενσωματωμένο στις περιβαλλοντικές συνθήκες του οικοτόπου. (37)

2.2. Ανθρώπινο μικροβίωμα



Εικόνα 13: Ανθρώπινο μικροβίωμα

Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι το σύνολο όλων των μικροβίων που βρίσκονται πάνω ή μέσα στους ανθρώπινους ιστούς και βιορευστά μαζί με τις αντίστοιχες ανατομικές θέσεις, στις οποίες κατοικούν. (38) Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα αποτελείται από 10-100 τρισεκατομμύρια συμβιωτικά μικροβιακά κύτταρα, που φιλοξενεί κάθε άτομο. Τα βακτήρια αυτά βρίσκονται κυρίως στο έντερο, στο δέρμα, στο στόμα, στο ουροποιητικό κ.λπ.(39).Οι τύποι της ανθρώπινης μικροχλωρίδας περιλαμβάνουν, βακτήρια, archaea, μύκητες, πρωτίστες και ιούς.

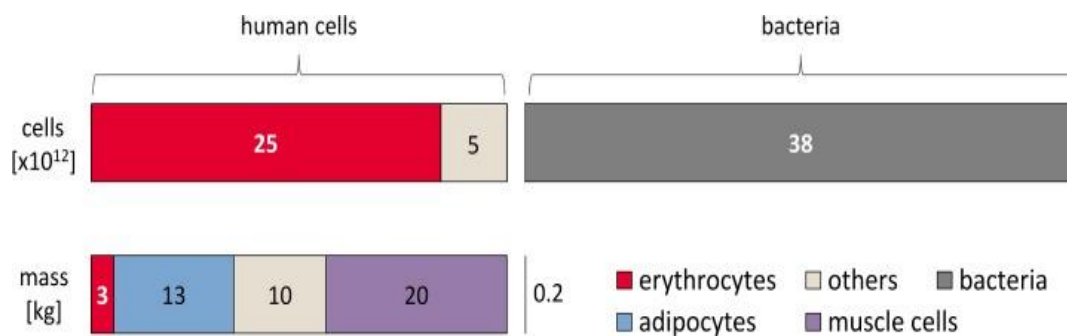


Εικόνα 14: Συνεξέλιξη ξενιστή –μικροβίων (37)

Από αυτούς κάποιοι δρουν ευεργετικά για τον οργανισμό , κάποιοι είναι επιβλαβείς και κάποιοι απλώς συνυπάρχουν ανάλογα με την αλληλεπίδρασή τους με τον ξενιστή. (40) Συχνά παρουσιάζεται μια συνέλιξη ξενιστή – μικροβίου, λόγω των στενών σχέσεων που αναπτύσσονται.(41,42). Η συνεξέλιξη αυτή μπορεί λοιπόν να περιγραφεί ως ανταγωνιστική (αρνητικές αλληλεπιδράσεις) ή αμοιβαία (θετικές αλληλεπιδράσεις). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αμοιβαίας συνεξέλιξης είναι οι ευκαρυώτες, τα μιτοχόνδρια και τα πλαστίδια οργανίδια των κυττάρων. Αυτά προέρχονται από ενδοσυμβιωτικά βακτήρια τα οποία κατά την διάρκεια της βιολογικής εξέλιξης είναι πλήρως εξαρτώμενα από τους ξενιστές τους. Η συνεξέλιξη ξενιστή-μικροβίου είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη προκειμένου να διευκολυνθεί η ολιστική κατανόηση της μικροχλωρίδας.(43,44). Το holobiont, δηλαδή η ολιστική προσέγγιση της

συνεξέλιξης, είναι αποτέλεσμα των δημοσιεύσεων σχετικά με τα ευκαιριακά παθογόνα και τα παθογόνα βακτήρια. Σύμφωνα με την ολιστική προσέγγιση, η κατάσταση της νόσου του holobiont συνδέεται με τη δυσβίωση (45,46), τη χαμηλή ποικιλομορφία των σχετικών μικροβίων και τη μεταβλητότητά τους: μια λεγόμενη κατάσταση «παθοβιώματος»(47). Η υγιής κατάσταση, από την άλλη, συνοδεύεται από τη ευβίωση, την υψηλή ποικιλομορφία και την ομοιομορφία της αντίστοιχης μικροχλωρίδας. Η δυναμική ροή των μικροοργανισμών από τον έναν ξενιστή στον άλλο και στο περιβάλλον, που περιγράφεται από την έννοια One Health, στηρίζει την ολιστική προσέγγιση στη συνεξέλιξη(40).

Η παρουσία μικρόζων, που μπορούν να ζουν στο ανθρώπινο σώμα, εξαιρούνται από αυτόν τον ορισμό. Στο πλαίσιο της γονιδιωματικής, όταν χρησιμοποιείται ο όρος ανθρώπινο μικροβίωμα, μερικές φορές αναφέρεται στο σύνολο των γονιδιωμάτων των μικροοργανισμών. (48) Ωστόσο, ο όρος ανθρώπινο μεταγονιδίωμα έχει την ίδια σημασία.

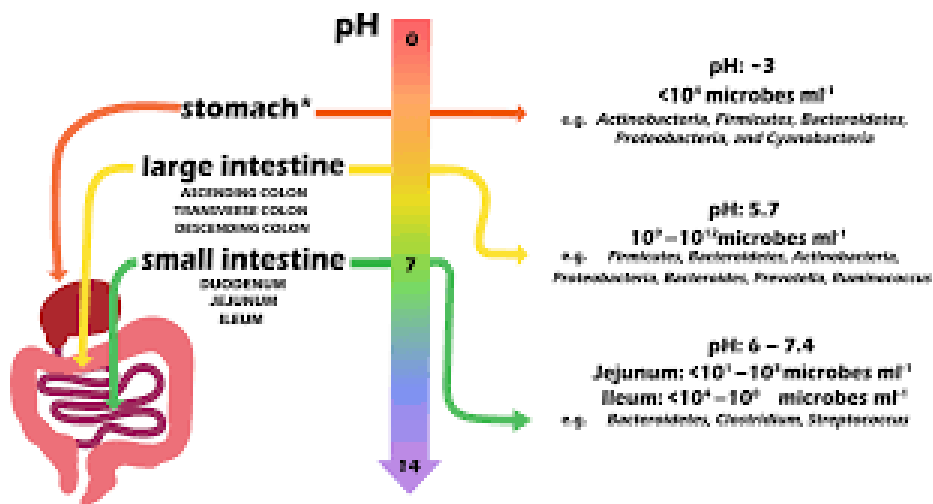


Εικόνα 15: Κατανομή του αριθμού και της μάζας κυττάρων για διαφορετικούς τύπους κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα (για έναν ενήλικο άνδρα 70 κιλών) (49).

Ύστερα από έρευνες στο ανθρώπινο μικροβίωμα βρέθηκε ότι πάνω από το 56% του συνόλου των κυττάρων μας δεν είναι ανθρώπινα, αλλά βακτήρια και η συνολική τους μάζα είναι περίπου 200 γραμμάρια (49). Σήμερα το μικροβίωμα του κάθε ανθρώπου θεωρείται η ταυτότητα του(50). Το μικροβίωμα αποτελεί το τελευταίο ανθρώπινο όργανο υπό ενεργό έρευνα. Όπως και άλλα όργανα, και παρά την εγγενή του πολυπλοκότητα, το μικροβίωμα κληρονομείται εύκολα, σε μια διαδικασία που πιθανώς περιλαμβάνει τη δυναμική του νόμου της δύναμης του «μικρού κόσμου» της κατασκευής στα νεογέννητα. Όπως κάθε άλλο όργανο, το μικροβίωμα έχει φυσιολογία και παθολογία, και η ατομική (και η συλλογική) υγεία μπορεί να καταστραφεί, όταν αλλοιωθεί η δομή του συλλογικού πληθυσμού (48).

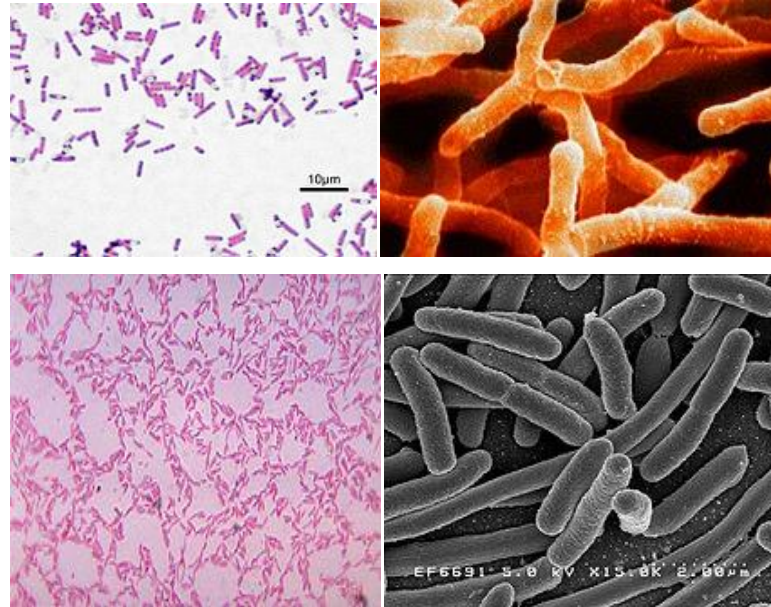
2.3. Εντερικό μικροβίωμα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως το μικροβίωμα υπάρχει σε όλα τα όργανα του ανθρώπου. Συνήθως, όταν χρησιμοποιείται ο όρος μικροβίωμα, αναφέρεται στο εντερικό, γιατί σε αυτό αποικεί η συντριπτική πλειοψηφία των μικροοργανισμών. Το μικροβίωμα ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του εντέρου. Στο στομάχι λόγω της οξύτητας του μπορούν να επιβιώσουν λίγοι μικροοργανισμοί, όπως Στρεπτόκοκκοι, Πεπτοστρεπτόκοκκοι, Σταφυλλόκοκκοι, Γαλατοβάκιλλοι (51). Το λεπτό έντερο περιέχει α) ίχνη μικροοργανισμών εξαιτίας της επιρροής του στομάχου και της εγγύτητάς του (51), β) gram+ κόκκοι, γ) ραβδοειδής βακτήρια και δ) gram-στο περιφερικό τμήμα του(51). Η υψηλότερη μικροβιακή πυκνότητα απαντάται στο επίπεδο του κόλον και αντιπροσωπεύει 300 με 1000 είδη(52).Το συστατικό του, που έχει μελετηθεί περισσότερο, είναι τα βακτήρια. Σε αυτά βρέθηκε ότι το 99% έχουν προέλθει από 30 με 40 είδη(53). Το 60% της ζηρής μάζας των περιττωμάτων είναι βακτήρια(54) και πάνω από το 99% είναι αναερόβια, σε αντίθεση με το τυφλό έντερο στο οποίο επικρατούν τα αερόβια (52).



Εικόνα 16: εντερικό μικροβίωμα

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου έχει περίπου εκατό φορές περισσότερα γονίδια από αυτά που περιέχει το ανθρώπινο γονιδίωμα (55). Ο αριθμός των βασικών μικροβιακών ειδών είναι μικρός, ενώ οι πληθυσμοί των μικροβίων από άτομο σε άτομο ποικίλλουν κατά πολύ (56). Ο μικροβιακός πληθυσμός σε κάθε άτομο είναι αρκετά σταθερός με την πάροδο του χρόνου, αλλά επηρεάζεται από την αλλαγή του τρόπου ζωής, την διατροφή και την ηλικία. (57,58).



Εικόνα 17: φωτογραφίες εντερικών βακτηρίων

Οι κυρίαρχες βακτηριακές φυλές (bacterialphyla) στον άνθρωπο είναι (59):

- Bacillota(Firmicutes) (60)
- Bacteroida (60) Τα bacteroides αποτελούν το 30% του συνολικού αριθμού των βακτηρίων γεγονός, που μπορεί να υποδηλώσει την σημαντικότητα τους για τον ξενιστή (61)
- Actinomycetota (60)
- Pseudomonadota (60)
- Verrucomicrobiota (60)

Υπάρχουν τρεις τύποι εντερικών βακτηρίων: τα ωφέλιμα, τα επιβλαβή και τα ευκαιριακά. Οι δράσεις και οι επιπτώσεις στον οργανισμό για το καθένα από αυτά είναι διαφορετικές.

Ωφέλιμα βακτήρια

Αντιπροσωπευτικά βακτήρια	Bifidobacteria, βακτήρια γαλακτικού οξέος
Δράση	Σύνθεση βιταμινών, υποβοήθηση πέψης και απορρόφησης, πρόληψη λοιμώξεων, τόνωση του ανοσοποιητικού
Επιδράσεις στο σώμα	διατήρηση της υγείας

Επιβλαβή βακτήρια

Αντιπροσωπευτικά βακτήρια	Σταφυλόκοκκος, clostridium perfringens, E.coli (τοξικό στέλεχος)
Δράση	Εντερική σήψη, παραγωγή βακτηριακής τοξίνης, παραγωγή καρκινογόνων ουσιών, παραγωγή αερίων
Επιδράσεις στο σώμα	Πυροδότηση ασθενειών

Ευκαιριακά βακτήρια

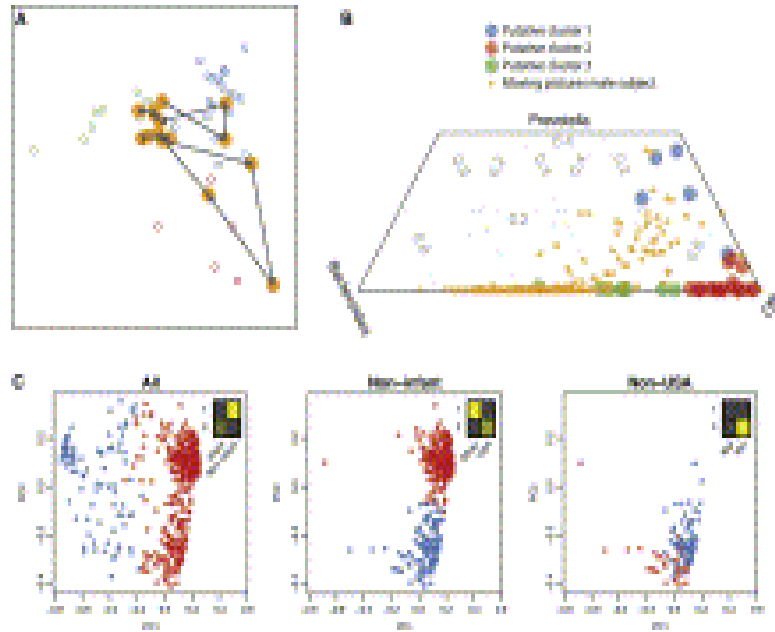
Αντιπροσωπευτικά βακτήρια	Bacteroidetes, E.coli (μη τοξικό στέλεχος), στρεπτόκοκκος
Επιδράσεις στο σώμα	Κανένα πρόβλημα, όταν το σώμα είναι υγιές, αλλά έχουν δυσμενείς ενέργειες μέσα στα έντερα, όταν το σώμα είναι αδύναμο

Οι μύκητες, που έχουν βρεθεί στο έντερο, περιλαμβάνουν *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhodotorula*, *Trametes*, *Galactomyces*, κλπ.(62, 63).

Τα αρχαία αποτελούν μια άλλη μεγάλη κατηγορία εντερικής χλωρίδας που είναι σημαντικές για το μεταβολισμό των βακτηριακών προϊόντων της ζύμωσης.

Το ανθρώπινο ιώμα είναι κυρίως βακτηριοφάγος (64).

Όπως αναφέρθηκε, η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου επηρεάζεται από την ηλικία, την διατροφή και τον τρόπο ζωής του ατόμου. Υπάρχει όμως ένα σύνολο οργανισμών που δεν επηρεάζεται από αυτά (65). Η ταξινόμηση τους, οι οποία γίνεται με βάση το βακτηριολογικό τους μικροβίωμα, ονομάζεται εντερότυπος (65). Έχουν προταθεί τρεις τύποι (65,66), αλλά έχουν αμφισβητηθεί (67).



Εικόνα 18: Οι εντεροτύποι μπορεί να είναι ασταθείς, συνεχείς και καθοδηγούμενοι από το πλαίσιο δειγματοληψίας (Α και Β) Χρονικές σειρές εντεροτύπων σε επίπεδο γένους που υπερτίθενται σε υποτιθέμενες συστάδες που προέρχονται από 33 άτομα (68). (Α) Δείχνονται δύο επιλεγμένες τροχιές διαδοχικών ημερήσιων δειγμάτων για ένα μόνο αρσενικό άτομο (69). Τα δείγματα Meta-HIT χρωματίζονται με πιθανή εντεροτυπική συστάδα. Οι δύο επιλεγμένες τροχιές δείχνουν το προφίλ μικροβιώματος του υποκειμένου να «περπατά» από τον έναν υποτιθέμενο εντεροτύπο στον άλλο κατά τη διάρκεια αρκετών ημερών. (Β) Τριαδικό διάγραμμα σύνθεσης *Bacteroides*, *Prevotella* και άλλων γενών καθημερινά για ένα έτος για ένα μεμονωμένο άτομο (69) και για δημοσιευμένα δείγματα διατομής (68). Αυτές οι αναλύσεις καταδεικνύουν τη χρονική ρευστότητα των εντεροτύπων και παρέχουν σαφή απόδειξη με αντιπαράδειγμα ότι οι εντεροτύποι δεν είναι διακριτές καταστάσεις που διαχωρίζουν τα άτομα. (Γ) Ομαδοποίηση που πραγματοποιήθηκε σε ένθετα πλαίσια δειγματοληψίας από άτομα μεγάλης ηλικίας σε τρεις διαφορετικές χώρες (70). Οι μέθοδοι περιγράφηκαν προηγουμένως (69). Τα ένθετα εμφανίζουν σχετικά μεγέθη υποσυνόλων δειγμάτων (στήλες) στις υποτιθέμενες ομάδες 1 και 2 (γραμμές). Η ομαδοποίηση όλων των ατόμων, εκείνων άνω των 2 ετών και εκείνων άνω των 2 ετών και δεν ζουν στις ΗΠΑ προσδιορίζει ομάδες βάσει ηλικίας, υπηκοότητας ΗΠΑ έναντι υπηκοότητας μη ΗΠΑ και υπηκοότητας Μαλάουι έναντι της υπηκοότητας της Βενεζουέλας, αντίστοιχα (τεστ chi-square, $p = 2,5 \times 10^{-66}$, $2,5 \times 10^{-63}$, $8,6 \times 10^{-4}$, αντίστοιχα), αποδεικνύοντας ότι η συνένωση συστάδων μεταξύ των δειγμάτων καθορίζεται από το πλαίσιο δειγματοληψίας.

Τα τελευταία χρόνια η μεταγονιδιακή ανάλυση και η βιοπληροφορική έχουν ρίξει άπλετο φως στο εντερικό μικροβίωμα (71). Χρησιμοποιώντας την μέθοδο της αλληλουχίας 16S rna, καθώς και την τεχνική της μαζικής αλληλουχίας του μεταγονιδιώματος (shot gun metagenomic analysis), προσφέρεται η δυνατότητα ανάλυσης του γενετικού υλικού, η περιγραφή της σύστασης και τη λειτουργικότητα όλων των δειγμάτων. Μια επιπλέον πληροφορία, η οποία είναι δυνατόν να υπάρξει, είναι οι αλληλεπιδράσεις του μικροβιώματος με τον ξενιστή του. (22)

2.3.1. Εντερικό μικροβίωμα και υγεία του οργανισμού

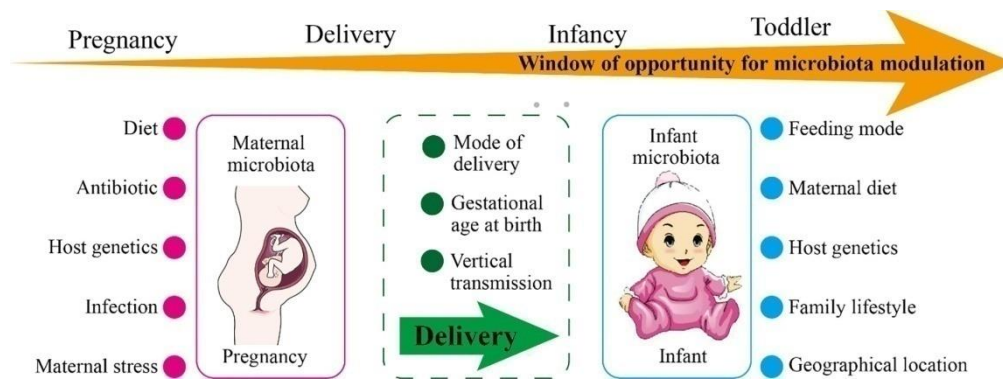
Έχει αποδειχθεί ότι το εντερικό μικροβίωμα είναι σημαντικό για την σωστή λειτουργία του εντέρου και κατά συνέπεια ολόκληρου του οργανισμού. Όταν το μικροβίωμα είναι πλούσιο σε ποικιλία και

έχει ισορροπημένη και σταθερή μορφή, τότε υπάρχει ένα υγιές μικροβίωμα (72). Το υγιές μικροβίωμα έχει σημαντικό ρόλο (73). Αυτός είναι :

- Η διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του ενδοθηλιακού φραγμού
- Η σωστή λειτουργία του μεταβολισμού, καθώς ο οργανισμός, χάρη στη μικροχλωρίδα, έχει την ικανότητα της πέψης κάποιων δύσπεπτων τροφών (74) και της απορρόφησης τους(75)
- Η παραγωγή αμινοξέων, βιταμινών, βιταμίνη Κ, βιοτίνη, κοβαλαμίνη, φολικά, νικοτινικό οξύ, παντοθενικό οξύ, πυριδοξίνη, ριβοφλαβίνη και θειαμίνη και μεταβολικών προϊόντων, τα οποία είναι απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία του παχέος εντέρου και για την απορρόφηση των μετάλλων (76,77)
- Η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (78)
- Η προστασία από τους παθογόνους οργανισμούς (79)
- Η λειτουργία του εγκεφάλου και συγκεκριμένα ο άξονας εντέρου εγκεφάλου (80,81,82)

2.3.2. Εντερικό μικροβίωμα και ηλικία

Καθοριστικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου. Αυτή είναι ο ρυθμιστής της υγείας του ανθρώπου από τη βρεφική ηλικία και σε όλη την υπόλοιπη ζωή. Μάλιστα, η σημαντικότερη περίοδος δημιουργίας της βρεφικής μικροχλωρίδας ξεκινάει από την εγκυμοσύνη και επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (83).



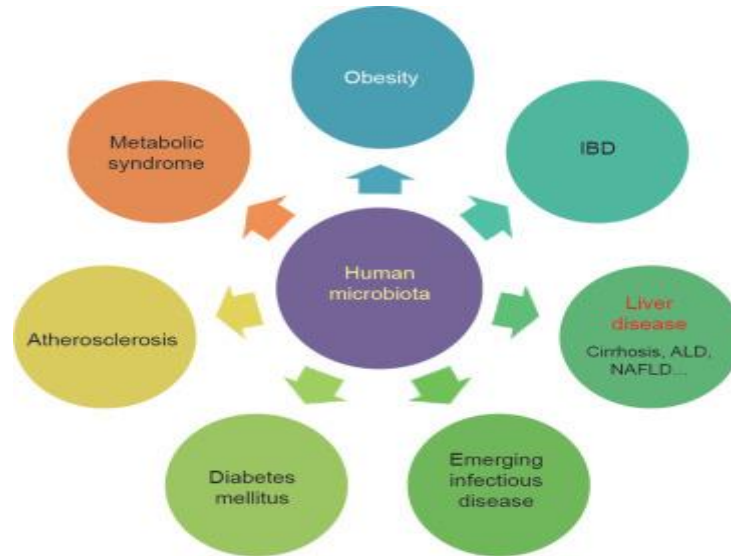
Εικόνα 19: Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μητρική ή βρεφική μικροχλωρίδα και τα παράθυρα ευκαιρίας για τη διαμόρφωση της μικροχλωρίδας (83)

Από την ηλικία των 3 έως 5 ετών παρουσιάζονται σημαντικές αλλαγές, που οφείλονται στο περιβάλλον, στη διατροφή και στη χρήση αντιβιοτικών(84). Με την πάροδο των χρόνων το μικροβίωμα παραμένει σχετικά σταθερό (84). Μετά την ηλικία των 65 ετών όμως υπάρχει μείωση

της ποικιλομορφίας, αύξηση των παθογόνων οργανισμών και εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων και ασθενειών, που προκαλούν παθογένειες.(86,87,88,89,90)

2.3.3. Εντερικό μικροβίωμα και ασθένειες

Το ανθρώπινο μικροβίωμα λόγω της πολυπλοκότητας του ταξινομικά και της οικολογικά δυναμικής φύσης του θεωρείται υπεροργανισμός με όλες τις επιπτώσεις που μπορεί αυτό να επιφέρει στην ανθρώπινη υγεία (91)



Εικόνα 20: Η ανθρώπινη μικροβιακή συμβίωση έχει στενή σχέση με ασθένειες διαφορετικών συστημάτων (190)

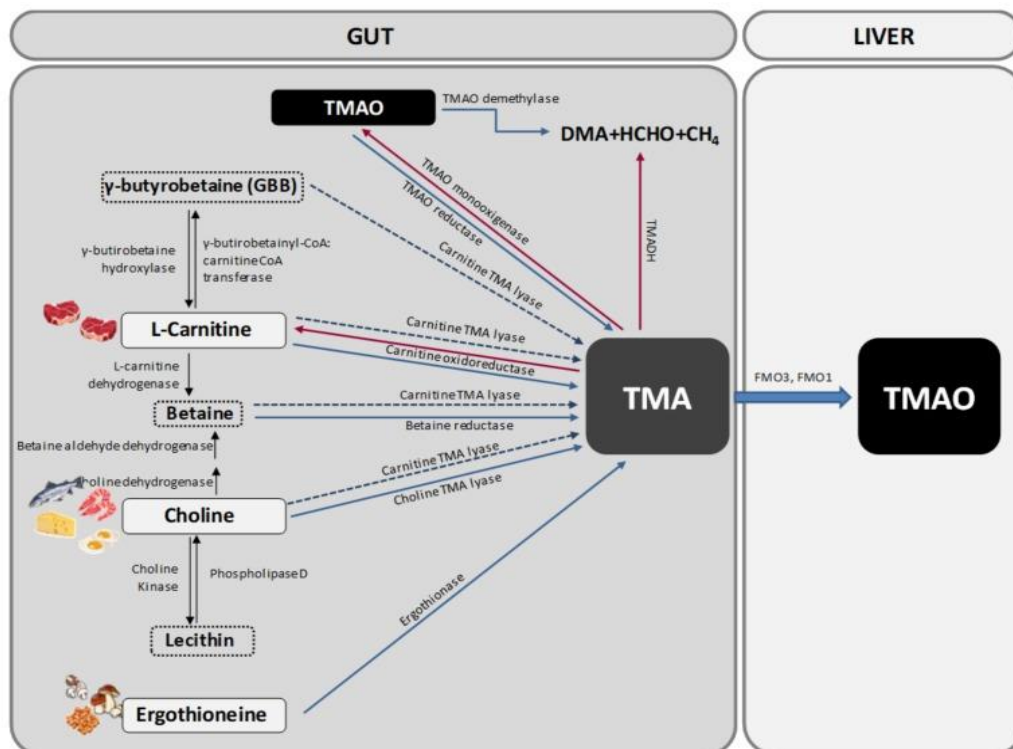
Όπως αναφέρθηκε μπορεί να δημιουργηθεί μια διαταραχή του μικροβιώματος με αποτέλεσμα την δυσβίωση (98,99) που έχει αποδειχτεί ότι συνδέεται με την παρουσίαση διαφόρων ασθενειών.

Κάποια παραδείγματα αυτών των ασθενειών είναι:

- Φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (85)
- Καρκίνος (86)
- Διαβήτης (87 ,92)
- Καρδιαγγειακά νοσήματα(93,94)
- Παχυσαρκία (95,96)
- Αλλεργίες (88)
- Κατάθλιψη (89,90)
- Νευρολογικές διαταραχές πχ Πάρκινσον (97)
- Αυτοάνοσα (85)

2.4. TMAO

Το *N*-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO) αυτός «ο καλός, ο κακός και ο άγνωστος» (100) είναι μια οργανική ένωση με τον τύπο $(CH_3)_3 NO$. Ανήκει στην κατηγορία των αμινοξειδίων. Αν και η άνυδρη ένωση είναι γνωστή, το *N*-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης υπάρχει στην δίενυδρη μορφή του. Το *N*-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO) είναι ένα μικρό άχρωμο αμινοξείδιο, που παράγεται από τη χολίνη, τη βεταΐνη και την καρνιτίνη από τον μικροβιακό μεταβολισμό του εντέρου. Συσσωρεύεται στον ιστό των θαλάσσιων ζώων (101) σε υψηλές συγκεντρώσεις και προστατεύει από τις πρωτεϊνικές αποσταθεροποιητικές επιδράσεις της ουρίας (102). Μελέτες σε γητοβιοτικά ποντίκια δείξαν ότι το TMAO συσσωρεύεται στον ορό ζώων που αποικίζονται με βακτήρια, που παράγουν TMA, αλλά όχι σε ζώα που αποικίζονται με βακτήρια, που δεν παράγουν TMA από χολίνη *in vitro* (103). Μελέτες πάνω σε υγιείς ανθρώπους παρείχαν στοιχεία ότι η παραγωγή του TMAO εξαρτάται από το μεταβολισμό της εντερικής μικροχλωρίδας, κατόπιν πρόκλησης φωσφατιδυλοχολίνης, στις οποίες τα επίπεδα του TMAO στο πλάσμα καταστέλλονταν με από του στόματος χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (104).



Εικόνα 21: "Μονοπάτια" για το σχηματισμό του *N*-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (TMAO) (191).

Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν ότι πολλές οικογένειες βακτηρίων εμπλέκονται στην παραγωγή TMA/TMAO, Deferribacteraceae, Anaeroplasmataceae, Prevotellaceae (105) και Enterobacteriaceae(106,107). Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιώντας κοινά βακτήρια του ανθρώπινου εντέρου εντόπισαν εννέα στελέχη ικανά να παράγουν TMA από χολίνη *in vitro*: οκτώ είδη αντιπροσωπεύονται από δύο διαφορετικά phyla (Firmicutes και Proteobacteria) και έξι γένη έδειξαν σημαντική κατανάλωση χολίνης και παραγωγή TMA: *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *C. hathewayi*, *C. sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri* και *Edwardsiella tarda* (108).

Η διατροφή, η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και η δραστηριότητα της μονοοξυγενάσης της φλαβίνης του ήπατος είναι παράγοντες που επηρεάζουν το επίπεδο του TMAO στο πλάσμα(108). Επίσης, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του TMAO στο πλάσμα και ενός αυξημένου κινδύνου για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια και θάνατο(109). Το TMAO παρουσιάζει αθηρογόνο δράση που αποδίδεται σε αλλαγές στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και των χολικών οξέων, στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών οδών και στην προώθηση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων(109). Τα επίπεδα TMAO αυξάνονται με τη μείωση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας και σχετίζεται με τη θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο(111).

Στην προσπάθεια επίλυσης του προβλήματος φυσικά δεν ήταν δυνατόν κανείς να στραφεί ενάντια ούτε στο μικροβίωμα του εντέρου, ούτε στο ήπαρ, καθώς αυτά τα δύο οδηγούν αυτή τη μετατροπή σε TMAO. Ούτε το σκεπτικό να αυξηθούν τα καλά βακτήρια του εντέρου με πρεβιοτικά, ώστε να υπερισχύσουν τα καλά έναντι των βλαβερών που μετατρέπουν τη χολίνη και L-καρνιτίνη σε TMA, που έπειτα στο συκώτι γίνεται TMAO, λειτουργεί. Δυστυχώς, ούτε η προσθήκη καλών βακτηρίων δεν μπορεί να απομακρύνει τα κακά βακτήρια και ούτε η προσθήκη καλών βακτηρίων, που θα μπορούσαν να καταστρέψουν το TMA των κακών, μπορεί να έχει αποτελέσματα. Υπάρχει ένα βακτήριο στο έντερο των προβάτων και των αγελάδων που μπορεί να μετατρέψει την τριμεθυλαμίνη σε μεθάνιο. Όμως, αν δεν δημιουργηθούν αποικίες του βακτηρίου, χρειάζεται συνεχής χορήγηση. Αυτά τα βακτήρια, που φαίνεται να «καταβροχθίζουν» το TMAO, σχετίζονται με διάφορες ασθένειες, που είναι από εντερικές παθήσεις μέχρι καρκίνο του παχέος εντέρου.

Μια σειρά από θεραπευτικές στρατηγικές διερευνώνται για τη μείωση των επιπέδων TMAO, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης αντιβιοτικών ευρέος φάσματος από το στόμα, της προώθησης της ανάπτυξης βακτηρίων, που χρησιμοποιούν το TMAO ως υπόστρωμα, και της ανάπτυξης ειδικών για το στόχο μορίων με ποικίλο επίπεδο επιτυχίας(104).

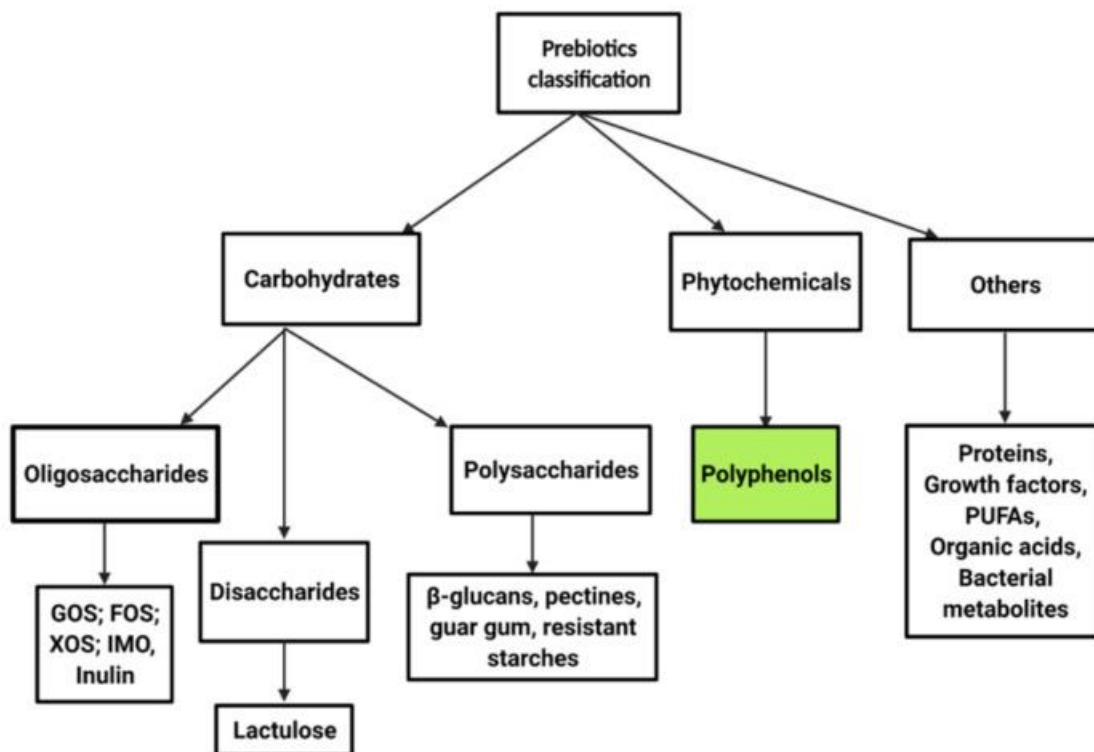
Φυσικά υπάρχει μια πιο απλή λύση, η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών του ανθρώπου. Η χολίνη και η L-καρνιτίνη που βρίσκονται, κυρίως, στα ζωικά προϊόντα μπορούν να μειωθούν με την αποφυγή τους. Φυσικά αυτό θα είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της κυκλοφορίας του TMAO. Η καρνιτίνη παράγεται από τον ανθρώπινο οργανισμό (111) στις ποσότητες που είναι αναγκαίες και δεν χρειάζεται καθόλου ο άνθρωπος να καταναλώσει τροφές που είναι πλούσιες σε αυτή. Η χολίνη αντίθετα, επειδή στον άνθρωπο, αλλά και στα ζώα, παράγεται δεν είναι επαρκείς και θα πρέπει να την λαμβάνει μέσω της διατροφής του. Είναι ένα απαραίτητο συστατικό (112) που ευτυχώς μπορεί να ληφθεί από τροφές όπως οι κρόκοι των αυγών, γαλακτοκομικά προϊόντα, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηροί καρποί, σπόροι(112,113). Επομένως γίνεται κατανοητό από όλους ότι με τη σωστή τη διατροφή είναι δυνατόν να ελεγχθεί η παραγωγή του TMAO στον ανθρώπινο οργανισμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Εντερικό μικροβίωμα και πολυφαινόλες

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο γίνεται προφανές ότι η εντερική μικροχλωρίδα, εφόσον επηρεάζεται από τη ανθρώπινη διατροφή, μπορεί να διαφοροποιηθεί, έτσι ώστε να διατηρηθεί υγιής ή να βελτιωθεί (114). Αναλύοντας τα τρόφιμα και παρατηρώντας τις αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται μεταξύ συγκεκριμένων ενώσεων τους μπορούν να προταθούν οι ουσίες εκείνες που θα βοηθήσουν (115,116). Η εντερική μικροχλωρίδα σχετίζεται άμεσα με τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά. Μάλιστα συγκεκριμένα τα πρεβιοτικά είναι ένα "αγαπημένο" υπόστρωμα για αυτά και προσφέρει πολλά οφέλη στον ξενιστή. Τα προβιοτικά είναι οι ζωντανοί μικροοργανισμοί που από μόνοι τους παρέχουν πολλά οφέλη στην υγεία του εντέρου και κατά συνέπεια όλου του οργανισμού.(117,118,119,120,121,122,123,124)

3.1. Πρεβιοτικά και πολυφαινόλες

Στο παρελθόν τα πρεβιοτικά αναγνωρίστηκαν ως οι ενώσεις αυτές που έχουν την ικανότητα να ρυθμίσουν την εντερική μικροχλωρίδα και με αυτό τον τρόπο να λειτουργήσουν υπέρ της υγείας του ξενιστή τους. Το 1995 οι Gibson et al. τα όρισαν ως «ένα μη αφομοιώσιμο συστατικό τροφής, που επηρεάζει ευεργετικά τον ξενιστή διεγείροντας επιλεκτικά την ανάπτυξη ή/και τη δραστηριότητα ενός ή περιορισμένου αριθμού βακτηρίων στο κόλον και έτσι βελτιώνει την υγεία του ξενιστή». Σήμερα, όταν αναφέρεται κανείς στον όρο πρεβιοτικά εννοεί «ένα υπόστρωμα που χρησιμοποιείται επιλεκτικά από μικροοργανισμούς- ξενιστές προσδίδοντας όφελος για την υγεία» (125). Σύμφωνα με αυτό τον ορισμό "αναγνωρίστηκε" μια νέα κατηγορία πρεβιοτικών οι πολυφαινόλες. Οι **πολυφαινόλες** τηρούν τα κριτήρια εκείνα που μπορούν να τις κατατάξουν σε αυτή την ομάδα. Αυτά τα κριτήρια, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι η αντοχή στην πέψη, η ζύμωση από εντερικούς μικροοργανισμούς και η διέγερση των εντερικών βακτηρίων(126). Επομένως, μπορούν να θεωρηθούν πρεβιοτικά υποστρώματα και συγκεκριμένα αναφέρονται στην ικανότητα της μικροχλωρίδας να μεταβολίζει τις φαινολικές ενώσεις των πολυφαινολών (127).



Εικόνα 22: Πρεβιοτική ταξινόμηση (GOS, γαλακτοολιγοσακχαρίτες, FOS, φρουκτοολιγοσακχαρίτες, XOS, ξυλοολιγοσακχαρίτες, IMO, ισομαλτοολιγοσακχαρίτες, PUFAs, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) (128)

Οι πολυφαινόλες είναι τα φυτοχημικά, που οι φαινολικές τους ενώσεις είναι πρεβιοτικά υποστρώματα. Δεν απορροφώνται όλα στο λεπτό έντερο και το μεγαλύτερο ποσοστό τους φτάνει στο παχύ, όπου εκεί χρησιμεύει ως υπόστρωμα. Τα φυτοχημικά δρουν στο μη απορροφημένο κλάσμα – αυτό δρα ως φυτοχημικό- και στο απορροφημένο, το οποίο έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί τους μηχανισμούς αντοχής στο στρες. Επίσης, επιδρούν και στην ομοίωση του εντέρου(129). Τα λιπίδια, οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες απαιτούνται για φυσιολογικές λειτουργίες. Αντίθετα τα φυτοχημικά όχι. Αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι μπορούν να βελτιώσουν την ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου, γιατί μετά την απορρόφησή τους, προκαλούν την έκφραση πρωτεϊνών σφιχτής σύνδεσης ενεργοποιώντας τον υποδοχέα υδρογονάνθρακα αρυλίου στον αυλό των επιθηλιακών κυττάρων(129).

3.2. Πολυφαινόλες ως πρεβιοτικό υπόστρωμα

Οι βιοδραστικοί μεταβολίτες είναι οι βασικοί παράγοντες αλληλεπίδρασης πολυφαινολών-μικροχλωρίδας. Η επίδρασή τους επιτυγχάνεται, γιατί επηρεάζουν την ανάπτυξη και το μεταβολισμό των βακτηρίων, καθώς και την λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης.(130) Οι

περισσότερες από αυτές έχουν την ικανότητα να εμποδίζουν τον σχηματισμό βιοφίλμ.(131) Το γένος *Staphylococcus* για παράδειγμα επηρεάζεται άμεσα από τις φλαβόνες και τις φλαβονόλες, γιατί δεν επιτρέπουν στην βακτηριακή ελικάση να έχει μια φυσιολογική λειτουργία αυξάνοντας τη διαπερατότητα του κυτταροπλάσματος της μεμβράνης. Οι φλαβονόλες των εσπεριδοειδών με την μείωση του βιοφίλμ μειώνουν την σύνθεση της λακτόνης ακυλο-ομοσερίνης και των μεταβολιτών της.(132) Γενικότερα επηρεάζουν την βακτηριακή απαρτία.

Ως πρεβιοτικό υπόστρωμα μειώνουν τον αριθμό των παθογόνων όπως *E. coli*, *Clostridium*, *perfringens* και *Helicobacter pylori*(133) μέσω ενός μηχανισμού που τροποποιεί τη διαπερατότητα και την ακαμψία της μεμβράνης τους. Αυξάνουν την ανάπτυξη και την εγκατάσταση των προβιοτικών βακτηριακών οικογενειών όπως είναι *Bifidobacteriaceae* και *Lactobacillaceae*(134). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αλλάξει η σύνθεση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs), να μειωθεί η συχνότητα φλεγμονής και παχυσαρκίας, επειδή αλλάζει η αναλογία των ωφέλιμων και παθογόνων βακτηρίων.(135)

Τα κόκκινα σταφύλια, τα σπόρια τους, τα διάφορα είδη μούρων, τα καρότα, το τσάι και όλες οι τροφές που περιέχουν πολυφαινόλες αποδείχθηκε μετά από μελέτες ότι αυξάνουν τον πληθυσμό των ωφέλιμων βακτηρίων και μειώνουν αυτό των επιβλαβών ή "φέρνουν" ισορροπία μεταξύ τους.

3.3. Οι διαφοροί τύποι πολυφαινολών και η υγεία του ξενιστή

Έχουν αναφερθεί κάποιες σημαντικές βιολογικές δραστηριότητες των πολυφαινολών. Συγκεκριμένα, εδώ θα γίνει αναφορά στα είδη των πολυφαινολών που επηρεάζουν την υγεία. Η ποσότητα τους στην διατροφή του ανθρώπου είναι αξιοσημείωτη. Η δυσκολία που συναντάται έχει να κάνει με την βιοδιαθεσιμότητα τους και φυσικά με την ικανότητα της εντερικής μικροχλωρίδας να τα "μετατρέψει". (136) Όταν γίνεται αυτό οι πολυφαινόλες έχουν επιπτώσεις πάνω σε διάφορες παθήσεις.

Τα υδροξυκιναμικά οξέα έχουν σημαντική συμβολή στις καρδιαγγειακές παθήσεις, στο μεταβολικό σύνδρομο και στον καρκίνο του παχέος εντέρου (137,138,139). Το γαλλικό οξύ δρά ως αντιοξειδωτικό, αντικαρκινικό, αντιφλεγμονώδες, αντιμικροβιακό. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ο ρόλος του και στην ενίσχυση των δραστηριοτήτων του μικροβιώματος του εντέρου. Οι φλαβονόλες, έχουν τρεις κύριες αντιπροσωπευτικές ενώσεις: την κερσετίνη, την μυρικετίνη και την καμπφερόλη. Αυτές οι βιοδραστικές ενώσεις α) διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στις καρδιαγγειακές παθήσεις, β) έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, γ) έχουν ευεργετικές επιδράσεις

στην αρτηριακή πίεση, δ) έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, στο οξειδωτικό στρες και ε) εμπλέκονται στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου (140,141,142). Μάλιστα, οι φλαβανόνες, έχουν πιο αντιπροσωπευτικές ενώσεις όπως την ναρινγενίνη και την εσπεριδίνη, οι οποίες έχουν αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες, επηρεάζοντας επίσης τη μικροχλωρίδα του εντέρου (143,144). Νέες μελέτες παρουσιάζουν νευροτροποποιητικές και νευροπροστατευτικές δράσεις στους ανθρώπους, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα πάνω σε αυτό το θέμα (145).

Είναι γνωστό ότι τα φυτικά οιστρογόνα, όπως οι ισοφλαβόνες, έχουν ως κύριες ενώσεις τη γениστεΐνη, τη δαϊδζεΐνη και τη γλυκικεΐνη. Οι ενώσεις αυτές έχουν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, την οστεοπόρωση, τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και την οστική απώλεια (146,147).

Οι ανθοκυανίνες έχουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη τύπου 2, στη βελτίωση της διαχείρισης του βάρους και στη νευροπροστασία. Επιπλέον, μπορούν να διεγείρουν την ανάπτυξη του *Bifidobacterium spp.* και *Lactobacillus-Enterococcus spp.* Οι φλαβόνες, απιγενίνη και λουτεολίνη, μπορούν να αναστείλουν τις πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις που προκαλούνται από αντιγόνο από αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα και να αναστέλλουν έντονα την έκκριση άνοσης κυτοκίνης ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). Η απιγενίνη έχει επίσης θετικά αποτελέσματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον σακχαρώδη διαβήτη, τον λύκο, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, τη μυοκαρδίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα, την αμνησία και τη νόσο του Αλτσχάιμερ (148,149,150,151). Τα σιλβένια, ενισχύουν την ανάπτυξη των γαλακτοβακίλλων, των *bifidobacteria* και ιδιαίτερα του *F. Prasnitzii*, αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη, αντινεοπλασματικά, αντιαιμοπεταλιακά, καρδιοπροστατευτικά και ενισχύουν μια υψηλότερη ποικιλότητα μικροβιώματος του εντέρου (152,153,154). Οι λιγνάνες είναι φαινολικές ενώσεις που μπορούν να μεταβολιστούν στις βιολογικά ενεργές εντερολιγνάνες, εντεροδιόλη και εντερολακτόνη από τα εντερικά βακτήρια με θετικές επιδράσεις στην έμμηνο ρύση και την εμμηνόπαυση, καθώς και στην μείωση της ανάπτυξης καρκινικών όγκων, ιδιαίτερα του μαστού, του ενδομητρίου και του προστάτη (155). Οι ταννίνες, έχουν αντιμικροβιακή, αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιαλλεργική, αντιφλεγμονώδη, αντιελμινθική δράση. Επιπλέον, έχουν αποτελέσματα έναντι *Penicillium spp.*, *HIV*, *S. aureus*, *C. botulinum*. Οι υδρολυόμενες ταννίνες έχουν βακτηριακή δράση έναντι του *H. pylori*, μειώνοντας τη βιωσιμότητά τους. Οι μη απορροφήσιμες φτάνουν στη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου, όπου παρουσιάζουν

πρεβιοτική δράση, ρυθμίζοντας έτσι τη σύνθεση και τη λειτουργία της μικροχλωρίδας του εντέρου. Εκεί αναπτύσσονται τα ευεργετικά βακτήρια (156,157).

Τέλος υπάρχουν οι κουμαρίνες αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινικά, αντιμικροβιακά, αντιαρθρικά και νευροπροστατευτικά. Τα παράγωγα τους, αμμορεσινόλη και η οστρουθίνη, έχει παρατηρηθεί ότι έχουν σημαντικές επιδράσεις έναντι Gram+ βακτηρίων, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lysodeikticus*, *S. aureus* και *Bacillus megaterium*. (158,159)

3.4. Πολυφαινόλες και διαμόρφωση του μικροβιώματος in vitro

Έχουν ήδη αναφερθεί προηγουμένως οι χημικές ενώσεις των πολυφαινολών και η επίδραση που είχαν τόσο στο μικροβίωμα (αύξηση ή μείωση του πληθυσμού) όσο και στις ασθένειες του εντέρου ή του οργανισμού. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν- in vitro- για να καταλήξουμε σε αυτά τα αποτελέσματα ήταν η εκχύλιση, η πέψη, η ζύμωση, καθώς και άλλες μεθοδολογίες. Τρόφιμα ή ομάδες τροφίμων – που είναι γνωστό ότι είναι πλούσια σε πολυφαινόλες- αναλυθήκανε in vitro για να ελεγχθεί η ικανότητα τους στο να επηρεάζουν την εντερική μικροχλωρίδα. Μέσω των in vitro μελετών βρέθηκε υψηλή παραγωγή των SCFAs και αυτό μπορεί να βοηθήσει στο να θεμελιωθούν οι πολυφαινόλες ως πρεβιοτικό.

Τα μούρα είναι πλούσια σε πολυφαινόλες και βρέθηκε ότι εκτός των αντιμικροβιακών και αντιοξειδωτικών τους επιδράσεων, όταν φτάνουν στο κόλον, επηρεάζουν τον πληθυσμό των βακτηρίων και συγκεκριμένα βοηθάνε στην αύξηση του πληθυσμού των βακτηρίων *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Bacteroides* και *Eubacterium* και στη μείωση των *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus* ή *Bacillus*. (159) Το κρασί, τα σταφύλια, τα εκχυλίσματα τους, τα υποπροϊόντα τους, καθώς και όλα τα φρούτα, επηρεάζουν την εντερική μικροχλωρίδα με αποτέλεσμα την διέγερση των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Οι πολυφαινόλες χρησιμοποιήθηκαν ως πηγή άνθρακα από αυτά τα ευεργετικά βακτήρια. (160) Το ρόδι περιέχει ουρολιθίνες, που έχουν ως κύριους μεταβολίτες κατεχόλες, γαλλικό οξύ, κουμαρικό οξύ και αυτά το καθιστούν πρεβιοτικό υψηλής δράσης, που ενισχύει την ανάπτυξη των *Enterobacteriaceae*, της ομάδας *Bacteroides fragilis*, των *Clostridia*, των *Bifidobacteria* και των γαλακτοβακίλλων. (161) Η φλούδα του μάγκο έχει υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες με πρεβιοτική δράση. Μετά από την πέψη και την ζύμωση βρέθηκε ότι περιέχει μεγάλη ποσότητα

δύσπεπτων ινών, οι οποίες δίνουν μια σημαντική ποσότητα SCFA και επιπλέον ενισχύουν την ανάπτυξη των *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Dorea* και *Lactococcus*. (162) Οι πυρήνες της ελίας βρέθηκε ότι αυξάνουν SCFAs, και έχουν πιθανή αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση. Τέλος, παρατηρήθηκαν ευεργετικές τροποποιήσεις και στις ομάδες *Firmicutes* και *Bacteroidetes* (μετά από παρέμβαση).

Το πράσινο τσάι, το μαύρο τσάι και το οolong περιέχουν κατεχίνες, θεαφλαβίνες και θεαρουμπιγκίνες, οι οποίες επιδρούν στα βακτήρια του εντέρου ενισχύοντας την ανάπτυξη των *Bifidobacterium*, *Lactobacillus- enterococcus* spp, αυξάνοντας την παραγωγή SCFAs και αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των *Bacteroides* και των *C. Histolyticum*. Το πράσινο τσάι έχει ευεργετική επίδραση στο παχύ έντερο λόγω της μείωσης της αναλογίας *Firmicutes/Bacteroides*. Το μαύρο διεγείρει την ανάπτυξη των *Kleibsiella*, *Enterococcus* και *Akkermansia*. Επίσης, αναστέλλει την ανάπτυξη των *Bifidobacteria*, *B. Coccoides*, *Anaeroglobus*, *Victivallis*. (163,164,165,166)

Στον παρακάτω πίνακα είναι εφικτό κανείς να δει τις πηγές των πολυφαινολών, που χρησιμοποιήθηκαν, τα στελέχη, τις συνθήκες, τις μεθόδους, τα υλικά, τους κύριους μεταβολίτες και τα αποτελέσματα από ένα σημαντικό νόμμερο *in vitro* ερευνών, που αφορούν την επίδραση των πολυφαινολών στο εντερικό μικροβίωμα.

Πίνακας 1. *In vitro* μελέτες πολυφαινολών και εντερικής μικροχλωρίδας (1)

πηγή πολυφαινολών	στελέχη	συνθήκες	χρόνος	υλικά	αποτελέσματα	Πηγές
Raspberry	Δεν διευκρινίζεται	<i>in vitro</i> γαστρεντερική πέψη με σταθερή στη θερμότητα α-αμυλάση στους 25 °C, 30 λεπτά πρωτεάση, στους 95 °C, 35 λεπτά και με α-αμυλογλυκοσιδάση 60 °C, 35 λεπτά)	48 ώρες	Δείγματα κοπράνων (υγιείς εθελοντές)	Οι πολυφαινόλες είχαν καλύτερη πρεβιοτική δράση, σε σύγκριση με τα κλάσματα των ινών ↑ <i>Bifidobacteria</i>	167
Ελαιόπυρνα	<i>Firmicutes</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Clostridium leptum</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp	<i>In vitro</i> προσομοιώσεις γαστρεντερικής πέψης Ένα μέρος του μη απορροφήσιμου δείγματος λυοφιλοποιήθηκε → 2 εκτέθηκε σε	Συλλέχθηκαν δείγματα μετά από 0, 12, 24 και 48 ώρες επώασης	Περιττώματα (υγιείς εθελοντές)	Παρατηρήθηκαν ευεργετικές τροποποιήσεις στις ομάδες <i>Firmicutes</i> και <i>Bacteroidetes</i> (μετά από παρέμβαση) [168

		ζύμωση κοπράνων (νωπό εμβόλιο κοπράνων) Προσομοιωμένη in vitro γαστρεντερική πέψη In vitro ζύμωση κοπράνων				
Κόκκινα και λευκά σταφύλια	Lactobacillus, Bifidobacterium για καθαρές καλλιέργειες, B. longum, L. reuteri, B. vulgatus, Clostridium perfringens, Enterobacter cloacae για μικτές καλλιέργειες	In vitro GI πέψη (πρωτόκολλο Infogest) In vitro δοκιμές ζύμωσης παχέος εντέρου Η εξαγωγή DNA-με 1 mL δείγματος με χρήση κιτ Realpure Microspin Real	48 ωρών ζύμωσης	Περιττώμα τα (υγιείς εθελοντές)	↑ Lactobacillus και Bifidobacterium Πολυφαινολικά εκχυλίσματα λευκού σταφυλιού → ↑ για ολικά βακτήρια και Bifidobacterium spp. Πολυφαινολικά εκχυλίσματα κόκκινου σταφυλιού που παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές για όλες τις αναλυόμενες βακτηριακές ομάδες, χωρίς Bacteroides spp. ↑ Firmicutes και Proteobacteria από 0 έως 48 ώρες, και τα δύο υποστρώματα	159
Προχωνευμέ νη φλούδα μάνγκο	Bifidobacterium, Lactobacillus, Dorea, Lactococcus	In vitro μοντέλο του παχέος εντέρου (TIM-2) με χρήση μικροχλωρίδας ανθρώπινων κοπράνων και δειγματοληψία μετά από 0, 24, 48 και 72 ώρες Μίγμα υδατανθράκων Standard Ileal Fluent Medium (SIEM)—έλεγχος	72 ώρες πειραμα τική περίοδο	Δείγματα κοπράνων (υγιείς δότες)	↑ Bifidobacterium με μέγιστη ζύμωση στις 24 ώρες. στις 72 ώρες ευνοήθηκαν αυτά με τη φλούδα μάνγκο ↑ Bifidobacterium and Lactobacillus	162
Πράσινο τσάι, τσάι oolong και μαύρο τσάι	Bifidobacterium, Lactobacillus/Entero coccus, Bacteroides- Prevotella, Clostridium histolyticum	Για να ληφθούν οι πολτούς κοπράνων, ήταν απαραίτητο να αναμειχθούν φρέσκο αλατούχο διάλυμα κοπράνων + ρυθμισμένο σε αυτόκλειστο φωσφορικό άλας	72 ώρες	Δείγματα κοπράνων (υγιείς εθελοντές)	↑ Bifidobacterium spp., τσάι oolong και μαύρο τσάι είχαν καλύτερα αποτελέσματα από το πράσινο τσάι Πολλαπλασιασμός Lactobacillus/Enter ococcus spp. ↓ 4 αναλογία Firmicutes/Bacteroi	163

		για να ληφθεί εναίωρημα 10%. Πολυφαινόλες πράσινου τσαγιού, πολυφαινόλες τσαγιού οολong, πολυφαινόλες μαύρου τσαγιού και φρουκτοολιγοσακ χαρίτες ως ομάδα ελέγχου Ζύμωση—150 μL πολτού κοπράνων σε 1350 μL μέσου καλλιέργειας			detes και Clostridium histolyticum	
Πυρήνας σταφυλιού	Bifidobacteria, Lactobacillus H	προσομοίωση της επίδρασης της πεπτικής οδού πραγματοποιήθηκε με διάλυση 900 mg του λυοφιλοποιημένο υ εκχυλίσματος GP σε 20 mL εξαιρετικά καθαρού νερού Η in vitro ζύμωση αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μόνο 2 από τα προηγούμενα στελέχη Τα δείγματα του ζωμού ζύμωσης προηγήθηκαν στις 0, 4, 8, 24 και 48 ώρες για ανάλυση μεταβολιτών	48 ώρες ζύμωση	Syrah πυρηνέλαι ο	Το εκχύλισμα πυρήνα αποδείχθηκε ότι έχει αντιμικροβιακή δράση έναντι παθογόνων βακτηρίων	169
Χυμός ροδιού, πολτός ροδιού, εκχύλισμα φλούδας ροδιού	Δεν διευκρινίζεται	Εφαρμόστηκε διαδικασία πέψης in vitro Η μέθοδος αποτελείται από ένα σύστημα αιμοκάθαρσης συνεχούς ροής που εκτελείται με σωλήνα αιμοκάθαρσης	0, 2, 8, 24, 48, 72 ώρες	Νωπά δείγματα κοπράνων (τρεις υγιείς ενήλικες)	Εκχύλισμα φλούδας ροδιού→ η καλύτερη πηγή μικροβιακών υποστρωμάτων στο το επίπεδο του παχέος εντέρου Η χρήση εκχυλισμάτων φλούδας ροδιού που λαμβάνονται ως υποπροϊόν της βιομηχανίας χυμού ροδιού → στρατηγική εμπλουτισμού ή ενίσχυσης (προϊόντα ροδιού, προϊόντα με βάση τα φρούτα) → ενίσχυση της	170

					θεραπευτικής δράσης του ροδιού (άτομα με χαμηλή ικανότητα παραγωγής ουρολιθίνης)	
Ανανάς	Bifidobacteria, Lactobacillus, E. coli, Adlercreutzia equolifaciens, Asaccharobacter celatus, Slackia equolifaciens, Eubacterium limosum, Enterobacter, Escherichia	In vitro πέψη Υδρολύθηκαν με πεψίνη → γαστρικό κλάσμα Εντερική πέψη (προσομοίωση με υδρόλυση με παγκρεατίνη και α-αμυλάση) Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν → τα υπερκείμενα φέρθηκαν σε όγκο 50 mL → αιμοκάθαρση	Τα δείγματα επώαστηκαν και συλλέχθηκαν στις 0, 6, 12, 24 και 48 ώρες	Δείγματα κοπράνων (3 υγιείς ενήλικες)	Η κατανάλωση snack bars ανανά → ρύθμιση της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης - παρουσία 4-υδροξυφαιτυλοοξικού οξέος ↓ άγχος και κατάθλιψη - π-υδροξυβενζοϊκό οξύ → πιθανή θεραπευτική ένωση (θα μπορούσε να ενισχύσει τον αντικαρκινικό ρόλο της αδριαμυκίνης-καρκίνου του μαστού)	171
Εκχυλίσματα κόκκινων φρούτων	L. rhamnosus, L. paracasei, L. splantarum, Bacillus cereus, S. aureus, E. coli, Listeria monocytogenes	Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αναστολή της παθογόνου βακτηριακής ανάπτυξης αναλύθηκαν με μια ανάλυση καλά διάχυσης Η κινητική ανάπτυξη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια τροποποιημένη ζύμωση ζυμού de Man, Rogosa, Sharpe με εκχυλίσματα κόκκινων φρούτων	Συνθήκες ανάπτυξης μεταξύ 24–48 ωρών	Συλλέγεται από συλλογή καλλιέργειας, ανθρώπινη εντερική οδός, απομονωμένα από τροφή, συνδυασμός προβιοτικών στελεχών N.S	↓ B. cereus, S. aureus, E. coli Σχεδόν όλα τα προβιοτικά ↑ παρουσία εκχυλισμάτων κόκκινων φρούτων, εκτός από το L. paracasei ↑ αντιοξειδωτικό δυναμικό του συνδυασμού προβιοτικών-εκχυλίσματος φρούτων	172
Εκχύλισμα ροδιού (POMx), χυμός ροδιού (χυμός POM)	Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterobacteriaceae, Bacteroides fragilis group, clostridia, bifidobacteria, and lactobacilli	Κλάσματα των 10 μL των ομογενοποιημένων δειγμάτων κοπράνων εμβολιάστηκαν σε επτά διαφορετικούς ζυμούς δοκιμής Οι δοκιμαστικοί σωλήνες εμβολιάστηκαν	Μεταξύ 24 ωρών και 7 ημερών	Δείγματα κοπράνων από 8 υγιείς εθελοντές	↑ Bifidobacterium και Lactobacillus (POMx) ↓ Ομάδα B. fragilis, clostridia και Enterobacteriaceae	173

		στους 37°C για 6 ημέρες				
--	--	----------------------------	--	--	--	--

3.5. Πολυφαινόλες και διαμόρφωση του μικροβιώματος in vivo

Ταυτόχρονα, με τις in vitro έρευνες, που συνδέουν τις πολυφαινόλες με την εντερική μικροχλωρίδα, πραγματοποιήθηκαν και έρευνες in vivo. Σε αυτή την βιβλιογραφική έρευνα παραθέτονται κάποια από τα ευρήματα της επίδρασης των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα τόσο σε ποντίκια και αρουραίους όσο και σε ανθρώπους, in vivo.

Το 2019 οι Jiao et al. πραγματοποίησαν την παρακάτω έρευνα. Χρησιμοποίησαν εκχύλισμα πολυφαινόλης βατόμουρου για να ρυθμίσουν την εντερική μικροχλωρίδα ποντικών,. Χρησιμοποιήθηκαν τέσσερις ομάδες,. Αυτές οι τρεις δίαιτες ήταν υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και η μια ήταν κανονική. Η πρώτη ομάδα έλαβε πολυφαινόλες. Η δεύτερη χρησιμοποιήθηκε ως θετικός έλεγχος και η τρίτη δεν είχε καμία επιρροή. Δόθηκαν 200mg/kg body weight/ day. Μετά από δώδεκα εβδομάδες έλεξαν τα κόπρανα και βρέθηκε αύξηση των Bifidobacterium, Desulfovibrio, Adlercreutzia, Helicobacter, ενώ παρατηρήθηκε και πτώση του βάρους, της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.(172)

Μια άλλη μελέτη έγινε χρησιμοποιώντας διάφορα είδη τσαγιού από βότανα: ginseng (GS), κόκκινο ginseng (RGS), notoginseng (NGS), gynostemma pentaphyllum (jiaogulan – GrS). Η μελέτη έγινε σε πέντε ομάδες που απαρτιζόταν από αρσενικά ποντίκια που είχαν ηλικία οκτώ εβδομάδων. Η ημερήσια δόση ήταν 500 mg/kg από φυτικές σαπωνίνες ή καθαρό νερό για 15 ημέρες. Ο έλεγχος έγινε στα κόπρανα στις 8:00 με 10:10 το πρωί τις ακόλουθες μέρες 0,5,10,15. Αποδείχτηκε ότι οι σαπωνίνες αύξησαν τα ευεργητικά βακτήρια στο έντερο(55): ότι υπήρξε πτώση των Firmicutes στην ομάδα GrS, αύξηση των Bacteroidetes στην ομάδα GrS και NGS, αύξηση των Lactobacillus στην ομάδα GrS, NGS, GS, αύξηση των Bifidobacterium στην ομάδα NGS και RGS, αύξηση των F. Prausnitzii στην ομάδα GrS

Οι Xian et al.(174) χρησιμοποίησαν στην έρευνα τους διάφορα μέρη από τα κόκκινα βατόμουρα. Σχημάτησαν πέντε ομάδες και έδωσαν σε κάθε μια από αυτές διαφορετική δίαιτα. Η μια πήρε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η άλλη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η άλλη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συμπληρωμένη με 0,4% κατά βάρος πολυφαινόλες ολόκληρων φρούτων από κόκκινο βατόμουρο (RR), 0,1% κατά βάρος πολυφαινόλες

σπόρων RR, 0,3% κατά βάρος πολυφαινόλες σπόρων RR, για 16 εβδομάδες. Οι ομάδες, που είχανε υψηλής σε λιπαρά με πολυφαινόλες δίαιτες, παρουσίασαν πρεβιοτική δράση στην μικροχλωρίδα.

Οι Fidelis et al. χρησιμοποίησαν εκχύλισμα jabuticaba σε αρουραίους Wistar με καρκίνο. Δόθηκαν 10ml/kg για δύο εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση Bacteroidetes και μείωση των Firmicutes (175).

Οι Mayta-Araza et al. το 2018 χρησιμοποίησαν τάρτα κερασιών σε ανθρώπους. Σε αυτούς έδωσαν 237ml κάθε μέρα για 5 ημέρες. Επίσης, είχε γίνει λήψη δείγματος κοπράνων πριν και έγινε και μετά. Τα άτομα που είχανε υψηλά επίπεδα από Bacteroides ανταποκριθήκανε με μείωση των Bifidobacterium και αύξηση των Lachnospiraceae, Ruminococcus και Collinsella. Αντίθετα τα άτομα που είχανε χαμηλά επίπεδα από Bacteroides παρουσιάστηκε μείωση των Lachnospiraceae, Ruminococcus, Collinsella και αύξηση των Bacteroides, Bifidobacterium, Prevotella. (176)

Οι Boto-Ordóñez et al., χρησιμοποίησαν τις πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού σε 9 ενήλικες άντρες. Η διαδικασία έγινε σε τρεις περίοδοι των 20 ημερών. Πήραν δείγματα κοπράνων και ούρων πριν και μετά από κάθε περίοδο. Καταλήξαν ότι μετά την χορήγηση υπήρξαν αλλαγές των βακτηρίων οι οποίες συνδέθηκαν με τους φαινολικούς μεταβολίτες. (177)

Οι Moreno-Indias et al., χρησιμοποίησαν και αυτοί πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού αλλά με διαφορετικό πρωτόκολλο. Είκοσι άντρες από τους οποίους οι 10 ήταν υγιείς και οι 10 οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια για μεταβολικό σύνδρομο. Υπήρξαν 4 περίοδοι: για δύο εβδομάδες δεν έπρεπε να καταναλώσουν καθόλου κρασί και στη συνέχεια για 30 και 30 μέρες έπιναν κόκκινο κρασί με αλκοόλ (272ml/d) ή χωρίς αλκοόλ (272 ml/d). Ανάμεσα στις περιόδους για 15 ημέρες υπήρξε μία περίοδος έκπλυσης. Πάρθηκαν 3 δείγματα κοπράνων από τον καθένα, πριν, μετά και κατά την περίοδο της έκπλυσης. Τα αποτελέσματα μετά τη λήψη και των δύο τύπων κρασιού ήταν η μείωση των Bacteroides και η αύξηση Bifidobacterium, Eggerthella lenta και Prevotella. Στα άτομα με τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου παρατηρήθηκε πτώση των και Enterobacteriaceae και Echerichiacoli. (178)

Παραπάνω αναφέρθηκαν μερικές από τις πολλές έρευνες που έχουν γίνει όσον αφορά τις πολυφαινόλες και την επίδρασή τους στην εντερική μικροχλωρίδα. Ο Moorthy et al (2020). (179) έκαναν μια βιβλιογραφική ανασκόπηση πάνω στις πολυφαινόλες και μέρος αυτής της έρευνας ήταν η επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα. Βρέθηκαν 10 μελέτες οι οποίες

αποδείξανε την αλλαγή της εντερικής μικροχλωρίδας. Οι μελέτες, που αποδείκνυαν το παραπάνω ήταν των «Gonzalez-Sarrias et al., 2017; Istas et al., 2019; Klinder et al., 2017; Martín-Peláez et al., 2017; Molan et al., 2014; Moreno-Indias et al., 2015; Queipo-Ortuño et al., 2012; Rodriguez-Morato et al., 2018; Tzounis et al., 2011; Walker et al., 2018» Από αυτές τις μελέτες ενισχύεται και ο ρόλος των πολυφαινολών στο εντερικό μικροβίωμα. Στον παρακάτω πίνακα έχουν συγκεντρωθεί οι κλινικές δοκιμές που αφορούν την συγκεκριμένη έρευνα αντλώντας στοιχεία από το άρθρο των Moorthy et al (2020) (179)

Πίνακας 2: In vivo, κλινικές μελέτες

Συμμετέχοντες	Ποσότητες πολυφαινολών	Διάρκεια	Ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου	πηγές
Άντρες παχύσαρκοι με Mets 30-70 χρονών	500 mg RES cps Trans resveratrol (RES) – Κάψουλες Mega-RES, 2x CT- Κάψουλες εικονικού φαρμάκου 500 mg, 2x	30 ημέρες	Σημαντική - Βελτίωση Αλφα ποικιλομορφίας (σε σύγκριση με CT), Καμία διαφορά - ποικιλομορφία βήτα (σε σύγκριση με CT) Σημαντική βελτίωση - Ποικιλία άλφα και βήτα (σε σύγκριση με την αρχική τιμή) Σχετική αφθονία (ταξονομία) (σε σύγκριση με τη βασική γραμμή): Σημαντικό ↑ σε Gammaproteobacteria Gemellaceae, Turicibacter, Atorobium. Σημαντικό ↓ σε Rikenellaceae, Ruminococcus, Oscillospira, Clostridium, Alistipes, Odoribacter, Butyricimonas	(180)
Υπέρβαροι-παχύσαρκοι άνδρες και γυναίκες (ΔΜΣ > 27 kg/m ²) χωρίς διαγνωσμένες χρόνιες παθήσεις Ηλικία > 40	50mg εκχύλισμα ροδιού σε κάψουλα ζελατίνης εικονικό φάρμακο – μαλτοδεξτρίνη σε κάψουλα σκληρής ζελατίνης 106.4 mg/capsule	Εξι μήνες: 3 εβδομάδες, WO-3 εβδομάδες	Σημαντική ↑ Gordonibacter, Bacteroides, E. coli	(181)
Υγιείς ενήλικες άνδρες Ηλικία 45–50	N = 10 Κόκκινο κρασί (RW) –272 mL/d Κόκκινο κρασί χωρίς αλκοόλ (DRW) –272 mL/ημέρα	5 ημέρες (βασική γραμμή) 3 διαδοχικές περίοδοι 20	Μετά την παρέμβαση (σε σύγκριση με την αρχική τιμή): Σημαντικό ↑ σε Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes (RW)	(182)

	Τζιν – 100 mL/d RW – 797,86 mg/272 mL DRW – 733,02 mg/272 mL Τζιν – δεν ανιχνεύτηκε WO	ημερών DGGE & q-PCR	Σημαντικό ↑ στα Fusobacteria (DRW) Μέσα στο Firmicutes: Σημαντικό ↑ σε Enterococcus, Blautia coccoides–Eubacterium rectale (RW, DRW) Σημαντικό ↑ σε Clostridium, Clostridium histolyticum (τζιν) Μέσα στο Bacteroidetes: Σημαντικό ↑ σε Bacteroides, B. uniformis, Prevotella (RW) Σημαντικό ↓ σε Prevotella (τζιν) Μέσα στα Actinobacteria: Σημαντικό ↑ στο Bifidobacterium, Eggerthella lenta (RW) Σημαντικό ↓ σε Bacteroidetes, Firmicutes (DRW σε σύγκριση με RW)	
Υγιείς εθελοντές ΔΜΣ: 20,2–25,4 Ηλικία 18–50 N = 20 (2 DO, N = 18)	Ροφήματα κακάο -ποτό χαμηλής περιεκτικότητας σε φλαβανόλη κακάο (LCF) ή ρόφημα υψηλής περιεκτικότητας σε φλαβανόλη κακάο (HCF) LCF - 29 mg φλαβανόλης HCF – 495 mg φλαβανόλης	Παρέμβαση- 4 εβδομάδες WO- 4 εβδομάδες	Σημαντική ↑ σε Lactobacillus, Enterococcus spp, Bifidobacterium spp (HCF) Σημαντική ↑ στο E. rectale–C. κοκκοειδή (HCF, LCF) Σημαντική ↓ στην ομάδα C. histolyticum (HCF) Σημαντική ↑ στην ομάδα C. histolyticum (LCF) Σημαντικό ↓ σε TC ((LCF, HCF) Σημαντική ↓ σε TAG (HCF) (σε σύγκριση με τη γραμμή βάσης και το LCF) Σημαντική ↓ στην CRP (HCF)	(183)
Υγιής Ηλικία: 20–60 N = 30 (FL = 15, CAM 30 = 15)	FL(εκχύλισμα φραγκοστάφυλου σε σκόνη, λακτοφερρίνη, λουτεΐνη σε κάψουλα ζελατίνης) CAM30 (εκχύλισμα φραγκοστάφυλου σε σκόνη σε κάψουλα ζελατίνης) Ομάδα 1 – FL (1500 mg/ημέρα, 375 mg 4 κάψουλες),	Χωρίς δεδομένα βασική γραμμή-2 εβδομάδες, παρέμβαση - 2 εβδομάδες, WO- 2 εβδομάδες ανάλυση	FISH ανάλυση Μετά από παρέμβαση με CAM 30: Σημαντικό ↑ σε Lactobacillus spp. και Bifidobacterium spp Σημαντικό ↓ -Clostridium spp. και Bacteroides spp.	(184)

	Ομάδα 2 - CAM30 (672 mg/ημέρα, 168 mg, 4 κάψουλες) - και τα δύο προϊόντα περιέχουν την ίδια ποσότητα σκόνης φραγκοστάφυλου (672 mg)			
Άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου Ηλικία 30–70	Φρούτα και λαχανικά με υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή (HF) (≥15 mg/100 g) Φρούτα και λαχανικά με χαμηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή (LF) (<5 mg/100 g) 2 μερίδες – LF: 7 mg/ημέρα HF: 98 mg/ημέρα 4 μερίδες: LF: 12 mg/ημέρα HF: 243 mg/ημέρα 6 μερίδες: LF: 13 mg/ημέρα HF: 394 mg/ημέρα	18 εβδομάδες	Σημαντική ↑ στο <i>C. leptum</i> -R. <i>bromii/flavofaciens</i> (εβδομάδα 18, LF) Σημαντική ↑ σε <i>Bacteroides/Prevotella</i> (εβδομάδα 6,12,18, LF) Σημαντική ↑ σε <i>Bacteroides/Prevotella</i> (εβδομάδα 18, HF) Σημαντική ↑ στο <i>Bifidobacterium</i> (εβδομάδα 18, LF)	(185)
Συμμετέχοντες με υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη >200 mg/dL) Ηλικία 35 - 80	N = 10 Ημερήσια δόση 25 mL τριών ακατέργαστων παρθένου ελαιολάδου (OO) Virgin OO που περιέχει φυσικά 80 mg φαινολικής ένωσης (PC)/kg (VOO) Παρθένο OO εμπλουτισμένο με PC που περιέχει 500 mg PC/kg από το OO (FVOO) Παρθένο OO εμπλουτισμένο με PC που περιέχει μείγμα 500 mg PC/kg από OO και	Εισαγωγή-3 εβδομάδες WO -2 εβδομάδες	FISH-FC Σημαντική ↑ - στα περισσότερα <i>Bifidobacterium</i> spp, <i>Parascardovia denticolens</i> (FVOOT σε σύγκριση με VOO)	(186)

	<p>θυμάρι, 1:1 (FVOOT) VOO- 2,88 mg/25 mL FVOO- 12,61 mg/25 mL FVOOT- 12,1 mg/25 mL Εισαγωγή-3 εβδομάδες, WO -2 εβδομάδες FISH- FC</p>			
<p>Υγιή αρσενικά Ηλικία 18-45</p>	<p>N = 66 (DO = 2, N = 64) Εκχύλισμα μούρων αρώνιας -500 mg/κάψουλα Αρώνια ολόκληρο φρούτο – 500mg/κάψουλα EX – ολική πολυφαινόλη – 116mg/κάψουλα WF – 12 mg/κάψουλα</p>	12 εβδομάδες	<p>16s ακολουθία rRNA (περιοχές V3–V4) Καμία διαφορά - ποικιλομορφία άλφα και βήτα Σχετική αφθονία (τυχαίο δάσος): Σημαντική ↑ στις Anaerostipes στο EX (σε σύγκριση με τη βασική γραμμή και την αξονική τομογραφία) Σημαντική ↑ στο Bacteroides στο WF (σε σύγκριση με την βασική γραμμή)</p>	(187)
<p>Υγιείς άνδρες και γυναίκες Ηλικία 25-54</p>	<p>N = 11, (DO = 11, N = 23) 30 g/ημέρα λυοφιλοποιημένης σκόνης ολόκληρου cranberry LG-1,665g PA- 706,2 mg HC- 45,6 mg FL- 138,9 mg AC- 83,7 mg</p>	Παρέμβαση – 5 ημέρες, WO – 2 εβδομάδες	<p>16S rRNA pyrosequencing: Καμία διαφορά - ποικιλομορφία άλφα και βήτα (σε σύγκριση με CT) Σχετική αφθονία Σημαντική ↑ στο Bacteroidetes Σημαντική ↓ στο Firmicutes Σχετική αφθονία (LDA > 2) σε σύγκριση με CT: Σημαντική ↑ στα γένη Λαχνόσπειρα. Αναερόσπιτες Σημαντική ↓ στο γένος Oribacterium</p>	(188)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Συμπεράσματα

Με αυτή την βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε γνωστό ότι οι πολυφαινόλες πέρα από την αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική τους ικανότητα, μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν με την εντερική μικροχλωρίδα και να την επηρεάσουν. Στο κοντινό παρελθόν (2016) μετά από μελέτες οι πολυφαινόλες αναγνωρίστηκαν ως πρεβιοτικά υποστρώματα τόσο οι ενώσεις τους όσο και οι μεταβολίτες τους. Όταν η εντερική μικροχλωρίδα χρησιμοποιεί αυτά τα πρεβιοτικά υποστρώματα έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχει ανάπτυξη των οφέλιμων βακτηρίων, μείωση των παθογόνων και γενικότερα ισορροπία στους πληθυσμούς τους. Αυτό οδηγεί στην διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου του ξενιστή με άμεση επίδραση στην υγεία του.

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας επιβεβαίωσαν την επίδραση των πολυφαινολών στην εντερική μικροχλωρίδα. Αυτό έγινε εφικτό μετά από μελέτες που γίνανε *in vitro* και *in vivo*. Οι *in vitro* έρευνες έγιναν σε διάφορα βακτήρια με τη χρήση χημικών ενώσεων των πολυφαινολών με θετικά αποτελέσματα. Οι *in vivo* μελέτες, ήταν κλινικές και έγιναν σε ζώα (ποντίκια, αρουραίοι) και σε ανθρώπους, αποδείχτηκε ότι υπάρχει άμεση ανταπόκριση του εντερικού μικροβιώματος στις πολυφαινόλες. Υπάρχει θετική ρύθμιση των *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* αλλά και σε άλλα βακτήρια που βελτιώνουν την υγεία του ξενιστή.

Είναι απαραίτητο να υπάρξουν περισσότερες κλινικές μελέτες και με τη χρήση των τεχνολογιών omics- γονιδιωματική, μεταγραφομική, πρωτεϊνομική και μεταβολομική κ.α.- να μπορέσουν να γίνουν περισσότερο κατανοητές οι επιδράσεις των πολυφαινολών καθώς και των μεταβολιτών τους στους ζωντανούς οργανισμούς. Σημαντικό είναι επίσης να καθοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η πρεβιοτική τους δράση για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά.

Συνοψίζοντας σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες οι πολυφαινόλες έχουν πρεβιοτικό ρόλο, επηρεάζουν θετικά την εντερική μικροχλωρίδα και κατά συνέπεια την υγεία του ξενιστή. Αυτό το επιτυγχάνουν μέσα από διάφορους μηχανισμούς επηρεάζοντας όργανα και συστήματα του ξενιστή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Martín Santos MA, Bonilla Venceslada JL, Martín Martín A, García García I (2005). "Estimating the selectivity of ozone in the removal of polyphenols from vinasse". *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 80 (4): 433–438. doi:10.1002/jctb.1222
2. Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységu L (January 2011). "Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis". *Angewandte Chemie*. 50 (3): 586–621. doi:10.1002/anie.201000044
3. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (May 2004). "Polyphenols: food sources and bioavailability". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 79 (5): 727–747. doi:10.1093/ajcn/79.5.727
4. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Nov-Dec;2(5):270-8. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498. PMID: 20716914; PMCID: PMC2835915.
- 5 "Flavonoids". Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University. 1 February 2016. Retrieved 28 October 2020.
- 6 Wigglesworth VB (1988). "The source of lipids and polyphenols for the insect cuticle: The role of fat body, oenocytes and oenocytoids". *Tissue & Cell*. 20 (6): 919–932. doi:10.1016/0040-8166(88)90033-X
- 7 Dennell R (September 1947). "The occurrence and significance of phenolic hardening in the newly formed cuticle of Crustacea Decapoda". *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 134 (877): 485–503. Bibcode:1947RSPSB.134..485D. doi:10.1098/rspb.1947.0027
- 8 Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(4):287-306. doi: 10.1080/1040869059096. PMID: 16047496.
- 9 Pandey KB, Rizvi SI (2009). "Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2 (5): 270–278. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
- 10 "Dietary Reference Values for nutrients: Summary report". European Food Safety Authority. 4 September 2019. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121. Retrieved 25 August 2022.
- 11 "Vitamins and minerals". UK National Health Service. 3 August 2020. Retrieved 25 August 2022.
- 12 "Vitamins and minerals". National Agricultural Library, US Department of Agriculture. 2022. Retrieved 25 August 2022.
- 13 Wang, H.; Cao, G.; Prior, R.L. Total antioxidant capacity of fruits. *J. Agric. Food Chem*. 1996, 44, 701-705.
- 14 Rice-Evans, C.A.; Miller, N.J.; Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med*. 1996, 20, 933-956

- 15 Fathima, A.; Rao, J.R. Selective toxicity of Catechin—A natural flavonoid towards bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016, 100, 6395–6402
- 16 Guo, J.-J.; Hsieh, H.-Y.; Hu, C.-H. Chain-breaking activity of carotenes in lipid peroxidation: A theoretical study. *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 15699-15708
- 17 Pietta, P.G. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 1035-1042.
- 18 Perron, N.R.; Brumaghim, J.L. A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochem. Biophys.* 2009, 53, 75-100.
- 19 Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C (April 2004). "Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?". *Free Radical Biology & Medicine.* **36** (7): 838–849. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001. PMID 15019969.
- 20 Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C (April 2004). "Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?". *Free Radical Biology & Medicine.* **36** (7): 838–849. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001. PMID 15019969.
- 21 Mansuri, M.L., Parihar, P., Solanki, I. *et al.* Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes Nutr* **9**, 400 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12263-014-0400-z>
- 22 Tapan Behl, Simona Bungau, Keshav Kumar, Gokhan Zengin, Fazlullah Khan, Arun Kumar, Rajwinder Kaur, Thangaval Venkatachalam, Delia Mirela Tit, Cosmin Mihai Vesa, Ghita Barsan, Danut-Eugeniu Mosteanu, Pleotropic Effects of Polyphenols in Cardiovascular System, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 130, 2020, 110714, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110714>.
- 23 Nie Tina, Cooper Garth J. S. TITLE=Mechanisms Underlying the Antidiabetic Activities of Polyphenolic Compounds: A Review JOURNAL=Frontiers in Pharmacology VOLUME=12 YEAR=2021 URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.798329> DOI=10.3389/fphar.2021.798329 ISSN=1663-9812
- 24 Sharma Ashita , Kaur Mandeep, Katnoria Kaur Jatinder and Nagpal Kaur Avinash*, Polyphenols in Food: Cancer Prevention and Apoptosis Induction, *Current Medicinal Chemistry* 2018; 25(36) . <https://dx.doi.org/10.2174/0929867324666171006144208>
- 25 Alexander N. Sokolov, Marina A. Pavlova, Sibylle Klosterhalfen, Paul Enck, Chocolate and the brain: Neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 37, Issue 10, Part 2, 2013, Pages 2445-2453, ISSN 0149-7634, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.013>.
- 26 Afolabi Clement Akinmoladun, Temitope Hannah Farombi, Ebenezer Olatunde Farombi, Food for Brain Health: Flavonoids, Editor(s): Laurence Melton, Fereidoon Shahidi, Peter Varelis, *Encyclopedia of Food Chemistry*, Academic Press, 2019, Pages 370-386, ISBN 9780128140451, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21752-6>.
- 27 Faria, A.; Fernandes, I.; Norberto, S.; Mateus, N.; Calhau, C., 2014: Interplay between anthocyanins and gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62, 6898–6902.

- 28 Krasnow MN, Murphy TM (June 2004). "Polyphenol glucosylating activity in cell suspensions of grape (*Vitis vinifera*)". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 52 (11): 3467–3472. doi:10.1021/jf035234r
- 29 Laura Bravo, Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance, November (1998): 31 7-333
- 30 Flavonoids. Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University. 1 February 2016. Retrieved 28 October 2020
- 31 Davies NM, Yanez JA, eds. (2013). "Flavonoids and drug interactions". *Flavonoid pharmacokinetics: methods of analysis, pre-clinical and clinical pharmacokinetics, safety, and toxicology*. Hoboken, New Jersey. ISBN 978-1-118-35440-7. OCLC 820665797.
- 32 Jaeger A, Wälti M, Neftel K (1988). "Side effects of flavonoids in medical practice". *Progress in Clinical and Biological Research*. 280: 379–394.
- 33 Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al. (April 2018). "Scientific opinion on the safety of green tea catechins". *EFSA Journal*. European Food Safety Authority. 16 (4): e05239. doi:10.2903/j.efsa.2018.5239. PMC 7009618. PMID 32625874.
- 34 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (1 September 2010). "Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive". *EFSA Journal*. 8 (9). doi:10.2903/j.efsa.2010.1679
- 35 Konopka, A. (2009) "What is microbial community ecology?" *The ISME Journal*, 3(11): 1223–1230. Konopka, A., 2009. What is microbial community ecology?. *The ISME journal*, 3(11), pp.1223–1230. doi:10.1038/ismej.2009.88
- 36 Whipps J., Lewis K. and Cooke R. (1988) "Mycoparasitism and plant disease control". In: Burge M (Ed.) *Fungi in Biological Control Systems*, Manchester University Press, pages 161–187. ISBN 9780719019791.
37. Berg, Gabriele; Rybakova, Daria; Fischer, Doreen; Cernava, Tomislav; et al. (2020). "Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges". *Microbiome*. 8 (1): 103. doi:10.1186/s40168-020-00875-0. PMC 7329523. PMID Modified text was copied from this source, which is available under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
- 38 Woese, C. R.; Fox, G. E. (1977). "Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 74 (11): 5088–5090. Bibcode:1977PNAS...74.5088W. doi:10.1073/pnas.74.11.5088
- 39 Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012 Aug;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x. PMID: 22861806; PMCID: PMC3426293.
- 40 Marchesi JR, Ravel J (2015). "The vocabulary of microbiome research: a proposal". *Microbiome*. 3: 31. doi:10.1186/s40168-015-0094-5. PMC 4520061
- 41 Zaneveld J, Turnbaugh PJ, Lozupone C, Ley RE, Hamady M, Gordon JI, et al. Host-bacterial coevolution and the search for new drug targets. *Curr Opin Chem Biol*. 2008;12:109–14.

- 42 Cordovez V, Dini-Andreote F, Carrión VJ, Raaijmakers JM. Ecology and evolution of plant microbiomes. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:69–88.
- 43 Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32:723–35.
- 44 Münger E, Montiel-Castro AJ, Langhans W, Pacheco-López G. Reciprocal interactions between gut microbiota and host social behavior. *Front Integr Neurosci.* 2018;12:21.
- 45 Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. *mBio.* 2017;8:e01492–17.
- 46 Walker WA. Dysbiosis. In: Floch MH, Ringel Y, Walker WA, editors. *The microbiota in gastrointestinal pathophysiology: implications for human health, prebiotics, probiotics and dysbiosis.* New York, USA: Elsevier Inc; 2016. p. 227–31.
- 47 Vayssier-Taussat M, Albina E, Citti C, Cosson JF, Jacques MA, Lebrun MH, et al. Shifting the paradigm from pathogens to pathobiome: new concepts in the light of meta-omics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:29.
- 48 Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jul;18 Suppl 4:2-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x. PMID: 22647038.
- 49 Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692; PMCID: PMC4991899.
50. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018 Apr 10;24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517. PMID: 29634682; PMCID: PMC7043356.
- 51 O'Hara, Ann M; Shanahan, Fergus (2006). "The gut flora as a forgotten organ". *EMBO Reports.* 7 (7): 688–93. doi:10.1038/sj.embor.7400731
- 52Guarner, F; Malagelada, J (2003). "Gut flora in health and disease". *The Lancet.* 361 (9356): 512–19. doi:10.1016/S0140-6736(03)12489-0. PMID 12583961. S2CID 38767655.
- 53 Beaugerie, Laurent; Petit, Jean-Claude (2004). "Antibiotic-associated diarrhoea". *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 18 (2): 337–52. doi:10.1016/j.bpg.2003.10.002
- 54Stephen, A. M.; Cummings, J. H. (1980). "The Microbial Contribution to Human Faecal Mass". *Journal of Medical Microbiology.* 13 (1): 45–56. doi:10.1099/00222615-13-1-45
55. Qin, Junjie; Li, Ruiqiang; Raes, Jeroen; Arumugam, Manimozhayan; Burgdorf, Kristoffer Solvsten; Manichanh, Chaysavanh; Nielsen, Trine; Pons, Nicolas; Levenez, Florence; Yamada, Takuji; Mende, Daniel R.; Li, Junhua; Xu, Junming; Li, Shaochuan; Li, Dongfang; Cao, Jianjun; Wang, Bo; Liang, Huiqing; Zheng, Huisong; Xie, Yinlong; Tap, Julien; Lepage, Patricia; Bertalan, Marcelo; Batto, Jean-Michel; Hansen, Torben; Le Paslier, Denis; Linneberg, Allan; Nielsen, H. Bjørn; Pelletier, Eric; Renault, Pierre (2010). "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing". *Nature.* 464 (7285): 59–65. Bibcode:2010Natur.464...59.. doi:10.1038/nature08821
- 56 Tap, Julien; Mondot, Stanislas; Levenez, Florence; Pelletier, Eric; Caron, Christophe; Furet, Jean-Pierre; Ugarte, Edgardo; Muñoz-Tamayo, Rafael; Paslier, Denis L. E.; Nalin, Renaud; Dore, Joel;

Leclerc, Marion (2009). "Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core". *Environmental Microbiology*. 11 (10): 2574–84. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x

57 Saxena, R.; Sharma, V.K (2016). "A Metagenomic Insight Into the Human Microbiome: Its Implications in Health and Disease". In Kumar, D.; S. Antonarakis (eds.). *Medical and Health Genomics*. Elsevier Science. p. 117. doi:10.1016/B978-0-12-420196-5.00009-5

58 Lin, L., Du, Y., Song, J., Wang, W., & Yang, C. (2021). Imaging commensal microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Accounts of Chemical Research*, 54(9), 2076-2087.)

59 Khanna, Sahil; Tosh, Pritish K (2014). "A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease". *Mayo Clinic Proceedings*. 89 (1): 107–14. doi:10.1016/j.mayocp.2013.10.011

60 Oren A, Garrity GM (2021). "Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes". *Int J Syst Evol Microbiol*. 71 (10): 5056. doi:10.1099/ijsem.0.005056

61 Sears, Cynthia L. (2005). "A dynamic partnership: Celebrating our gut flora". *Anaerobe*. 11 (5): 247–51. doi:10.1016/j.anaerobe.2005.05.001

62 Cui, Lijia; Morris, Alison; Ghedin, Elodie (2013). "The human mycobiome in health and disease". *Genome Medicine*. 5 (7): 63. doi:10.1186/gm467. PMC 3978422. PMID 23899327.

63 Erdogan, Askin; Rao, Satish S. C (2015). "Small Intestinal Fungal Overgrowth". *Current Gastroenterology Reports*. 17 (4): 16. doi:10.1007/s11894-015-0436-2.

64 Gerritsen, J., Smidt, H., Rijkers, G. T., & de Vos, W. M. (2011). Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & nutrition*, 6, 209-240.

65 Arumugam, Manimozhiyan; Raes, Jeroen; Pelletier, Eric; LePaslier, Denis; Yamada, Takuji; Mende, DanielR.; Fernandes, GabrielR.; Tap, Julien; Bruls, Thomas; Batto, Jean-Michel; Bertalan, Marcelo; Borruel, Natalia; Casellas, Francesc; Fernandez, Leyden; Gautier, Laurent; Hansen, Torben; Hattori, Masahira; Hayashi, Tetsuya; Kleerebezem, Michiel; Kurokawa, Ken; Leclerc, Marion; Levenez, Florence; Manichanh, Chaysavanh; Nielsen, H. Bjørn; Nielsen, Trine; Pons, Nicolas; Poulain, Julie; Qin, Junjie; Sicheritz-Ponten, Thomas; Tims, Sebastian (2011). "Enterotypes of the human gut microbiome". *Nature*. 473 (7346): 174–80. Bibcode:2011Natur.473..174.. doi:10.1038/nature09944

66 Wu, G. D.; Chen, J.; Hoffmann, C.; Bittinger, K.; Chen, Y.-Y.; Keilbaugh, S. A.; Bewtra, M.; Knights, D.; Walters, W. A.; Knight, R.; Sinha, R.; Gilroy, E.; Gupta, K.; Baldassano, R.; Nessel, L.; Li, H.; Bushman, F. D.; Lewis, J. D. (2011). "Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes". *Science*. 334 (6052): 105–08. Bibcode:2011Sci...334..105W. doi:10.1126/science.1208344

67 Zimmer, Carl (April 20, 2011). "Bacteria Divide People Into 3 Types, Scientists Say". *The New York Times*. Retrieved April 21, 2011. a group of scientists now report just three distinct ecosystems in the guts of people they have studied.

68 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N,

Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944. Epub 2011 Apr 20. Erratum in: *Nature*. 2011 Jun 30;474(7353):666. Erratum in: *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):516. PMID: 21508958; PMCID: PMC3728647.

69 Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, Berg-Lyons D, Lozupone CA, Turnbaugh PJ, Fierer N, Knight R. Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4516-22. doi: 10.1073/pnas.1000080107. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534432; PMCID: PMC3063599.

70 Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053. PMID: 22699611; PMCID: PMC3376388.

71 Richa Bharti, Dominik G Grimm, Current challenges and best-practice protocols for microbiome analysis, *Briefings in Bioinformatics*, Volume 22, Issue 1, January 2021, Pages 178–193, <https://doi.org/10.1093/bib/bbz155>

72 Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

73 Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E. & Spector, T.D. Role of the gut microbiota, in nutrition and health. *BMJ*k2179 (2018) doi: 10.1136/bmj.k2179.

74 Clarke, Gerard; Stilling, Roman M; Kennedy, Paul J; Stanton, Catherine; Cryan, John F; Dinan, Timothy G (2014). "Minireview:Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ". *Molecular Endocrinology*. 28 (8): 1221–38. doi:10.1210/me.2014-1108

75 Gibson, Glenn R (2004). "Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept)". *Clinical Nutrition Supplements*. 1 (2): 25–31. doi:10.1016/j.clnu.2004.09.00

76 Guarner, F; Malagelada, J (2003). "Gut flora in health and disease". *The Lancet*. 361 (9356): 512–19. doi:10.1016/S0140-6736(03)12489-0

77 O'Hara, AnnM; Shanahan, Fergus (2006). "The gut flora as a forgotten organ". *EMBO Reports*. 7 (7): 688–93. doi:10.1038/sj.embor.7400731

78 Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587.

- 79 Bäumler, A., Sperandio, V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 535, 85–93 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature18849>
- 80 Wang, Yan; Kasper, Lloyd H (2014). "The role of microbiome in central nervous system disorders". *Brain, Behavior, and Immunity*. 38: 1–12. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.0
- 81 Mayer, E. A; Knight, R; Mazmanian, S. K; Cryan, J. F; Tillisch, K (2014). "Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience". *Journal of Neuroscience*. 34 (46): 15490–6. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
- 82 Dinan, Timothy G; Cryan, John F (2015). "The impact of gut microbiota on brain and behaviour". *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 18 (6): 552–8. doi:10.1097/MCO.0000000000000221
- 83 Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F and Zheng C (2021) The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front. Immunol.* 12:708472. doi: 10.3389/fimmu.2021.708472
- 84 Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015 Feb 2;26:26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050. PMID: 25651996; PMCID: PMC4315782.
- 85 Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ.* 2018 Jan 8;360:j5145. doi: 10.1136/bmj.j5145. PMID: 29311119; PMCID: PMC6889978.
- 86 Cullin N, Azevedo Antunes C, Straussman R, Stein-Thoeringer CK, Elinav E. Microbiome and cancer. *Cancer Cell.* 2021 Oct 11;39(10):1317-1341. doi: 10.1016/j.ccell.2021.08.006. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34506740.
- 87 Zou, J., Xiang, Q., Tan, D., Shi, L., Liu, X., Wu, Y., & Yu, R. (2023). Zuogui-Jiangtang-Qinggan-Fang alleviates high-fat diet-induced type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiome-metabolites-short chain fatty acid composition. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 157, 114002.
88. Lee, K.H., Song, Y., Wu, W. *et al.* The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy* 18, 5 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00120-x>
- 89 Barandouzi Zahra Amirkhanzadeh, Starkweather Angela R., Henderson Wendy A., Gyamfi Adwoa, Cong Xiaomei S. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review *Frontiers in Psychiatry* 11 (2020) URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00541> DOI=10.3389/fpsy.2020.00541 ISSN=1664-0640
- 90 Carra A. Simpson, Carmela Diaz-Arteche, Djamila Eliby, Orli S. Schwartz, Julian G. Simmons, Caitlin S.M. Cowan, The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review, *Clinical Psychology Review*, Volume 83, 2021, 101943, ISSN 0272-7358, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735820301318>)
- 91 Salvucci E. The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019;70:781–795. doi: 10.1080/09637486.2019.1580682

- 92 Bondy, S. C. (2023). Relationships between Diabetes and the Intestinal Microbial Population. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 566.
- 93 Ganesh Naresh, van der Vorst Emiel P. C., Spiesshöfer Jens, He Shun, Burgmaier Mathias, Findeisen Hannes, Lehrke Michael, Swirski Filip K., Marx Nikolaus, Kahles Florian Gut Immune cells— A novel therapeutical target for cardiovascular disease? *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9 2022 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.943214>
DOI=10.3389/fcvm.2022.943214 ISSN=2297-055X
- 94 Rahman Md. Mominur, Islam Fahadul, -Or-Rashid Md. Harun, Mamun Abdullah Al, Rahaman Md. Saidur, Islam Md. Mohaimenul, Meem Atkia Farzana Khan, Sutradhar Popy Rani, Mitra Saikat, Mimi Anjuman Ara, Emran Talha Bin, Fatimawali , Idroes Rinaldi, Tallei Trina Ekawati, Ahmed Muniruddin, Cavalu Simona The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12 2022 URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.903570>
DOI=10.3389/fcimb.2022.903570 ISSN=2235-2988
- 95 Zsálíg D, Berta A, Tóth V, Szabó Z, Simon K, Figler M, Pusztafalvi H, Polyák É. A Review of the Relationship between Gut Microbiome and Obesity. *Applied Sciences*. 2023; 13(1):610. <https://doi.org/10.3390/app13010610>
- 96 Voruganti, V. S. (2023). Precision nutrition: recent advances in obesity. *Physiology*, 38(1), 42-50.
- 97 John F Cryan, Kenneth J O'Riordan, Kiran Sandhu, Veronica Peterson, Timothy G Dinan, The gut microbiome in neurological disorders, *The Lancet Neurology*, Volume 19, Issue 2, 2020, Pages 179-194, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4).
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442219303564>)
- 98 Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*. 2019 Jan 7;216(1):20-40. doi: 10.1084/jem.20180448. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30322864; PMCID: PMC6314516.
- 99 Baohong Wang, Mingfei Yao, Longxian Lv, Zongxin Ling, Lanjuan Li, The Human Microbiota in Health and Disease, *Engineering*, Volume 3, Issue 1, 2017, Pages 71-82, ISSN 2095-8099, <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809917301492>)
- 100 Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel)*. 2016 Nov 8;8(11):326. doi: 10.3390/toxins8110326. PMID: 27834801; PMCID: PMC5127123.
- 101 Lidbury I., Murrell J.C., Chen Y. Trimethylamine N-oxide metabolism by abundant marine heterotrophic bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:2710–2715. doi: 10.1073/pnas.1317834111.
- 102 Yancey P.H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J. Exp. Biol.* 2005;208:2819–2830. doi: 10.1242/jeb.01730.
- 103 Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio*. 2015;6:e02481. doi: 10.1128/mBio.02481-14

- 104 Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
- 105 Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Li L., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013;19:576–585. doi: 10.1038/nm.3145
- 106 Craciun S., Balskus E.P. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glyceryl radical enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109:21307–21312. doi: 10.1073/pnas.1215689109
- 107 Zhu Y., Jameson E., Crosatti M., Schafer H., Rajakumar K., Bugg T.D., Chen Y. Carnitine metabolism to trimethylamine by an unusual Rieske-type oxygenase from human microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111:4268–4273
- 108 Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-*N*-oxide. *MBio.* 2015;6:e02481. doi: 10.1128/mBio.02481-14.
109. Wang Z., Levison B.S., Hazen J.E., Donahue L., Li X.M., Hazen S.L. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:1307–1313.
- 110 Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatista-Boyle B., Li X.S., Levison B.S., Hazen S.L. Gut microbiota-dependent trimethylamine *N*-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2015
- 111 «L-Carnitine». Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis, OR. 1 December 2019. Retrieved 29 April 2020.
- 112 «Choline». Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University. February 2015. Retrieved 11 November 2019.
- 113 <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Choline-HealthProfessional/>
- 114 Plamada D, Vodnar DC. Polyphenols-Gut Microbiota Interrelationship: A Transition to a New Generation of Prebiotics. *Nutrients.* 2021 Dec 28;14(1):137. doi: 10.3390/nu14010137. PMID: 35011012; PMCID: PMC8747136.
- 115 Ramos S., Martín M.Á. Impact of diet on gut microbiota. *Curr. Opin. Food Sci.* 2021;37:83–90. doi: 10.1016/j.cofs.2020.09.006
- 116 Rajoka M.S.R., Shi J., Mehwish H.M., Zhu J., Li Q., Shao D., Huang Q., Yang H. Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Sci. Hum. Wellness.* 2017;6:121–130. doi: 10.1016/j.fshw.2017.07.003
- 117 Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey G Jr, Goh YJ, Hamaker B, Martens EC, Mills DA, Rastal RA, Vaughan E, Sanders ME. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol.* 2016 Feb;37:1-7. doi: 10.1016/j.copbio.2015.09.001. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26431716; PMCID: PMC4744122.

- 118 Cremon C, Barbaro MR, Ventura M, Barbara G. Pre- and probiotic overview. *Curr Opin Pharmacol.* 2018 Dec;43:87-92. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.010. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30219638.
- 119 Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, Berenjian A, Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019 Mar 9;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092. PMID: 30857316; PMCID: PMC6463098.
- 120 Sharma, S., Agarwal, N., & Verma, P. (2012). Miraculous health benefits of prebiotics. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(6), 1544.
- 121 O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2016 Jun 15;7:925. doi: 10.3389/fmicb.2016.00925. PMID: 27379055; PMCID: PMC4908950.
- 122 Vitetta L, Briskey D, Alford H, Hall S, Coulson S. Probiotics, prebiotics and the gastrointestinal tract in health and disease. *Inflammopharmacology.* 2014 Jun;22(3):135-54. doi: 10.1007/s10787-014-0201-4. Epub 2014 Mar 16. PMID: 24633989.
123. Shi LH, Balakrishnan K, Thiagarajah K, Mohd Ismail NI, Yin OS. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res.* 2016 Aug;27(2):73-90. doi: 10.21315/tlsr2016.27.2.6. PMID: 27688852; PMCID: PMC5031164.
124. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- 125 Gibson G., Roberfroid M. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J. Nutr.* 1995;125:1401–1412. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
126. Nazzaro F., Fratianni F., De Feo V., Battistelli A., Da Cruz A.G., Coppola R. Polyphenols, the new frontiers of prebiotics. *Adv. Food Nutr. Res.* 2020;94:35–89. doi: 10.1016/bs.afnr.2020.06.002.
- 127 Moorthy M., Chaiyakunapruk N., Jacob S.A., Palanisamy U.D. Prebiotic potential of polyphenols, its effect on gut microbiota and anthropometric/clinical markers: A systematic review of randomised controlled trials. *Trends Food Sci. Technol.* 2020;99:634–649. doi: 10.1016/j.tifs.2020.03.036.
- 128 Hurtado-Romero A., Del Toro-Barbosa M., Garcia-Amezquita L.E., García-Cayuela T. Innovative technologies for the production of food ingredients with prebiotic potential: Modifications, applications, and validation methods. *Trends Food Sci. Technol.* 2020;104:117–131. doi: 10.1016/j.tifs.2020.08.007
- 129 Dingo G., Brito A., Samouda H., Iddir M., La Frano M.R., Bohn T. Phytochemicals as modifiers of gut microbial communities. *Food Funct.* 2020;11:8444–8471. doi: 10.1039/D0FO01483D
- 130 Barbieri R., Coppo E., Marchese A., Daglia M., Sobarzo-Sánchez E., Nabavi S.F. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. *Microbiol. Res.* 2017;196:44–68. doi: 10.1016/j.micres.2016.12.003.
- 131 Slobodníková L., Fialová S., Rendeková K., Kováč J., Mučaji P. Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols. *Molecules.* 2016;21:1717. doi: 10.3390/molecules21121717.

- 132 Morais C.A., de Rosso V.V., Estadella D., Pisani L.P. Anthocyanins as inflammatory modulators and the role of the gut microbiota. *J. Nutr. Biochem.* 2016;33:1–7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.008.
- 133 Gowd V., Karim N., Shishir M.R.I., Xie L., Chen W. Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends Food Sci. Technol.* 2019;93:81–93. doi: 10.1016/j.tifs.2019.09.005
- 134 Dias R., Pereira C.B., Pérez-Gregorio R., Mateus N., Freitas V. Recent advances on dietary polyphenol's potential roles in Celiac Disease. *Trends Food Sci. Technol.* 2021;107:213–225. doi: 10.1016/j.tifs.2020.10.033.
- 135 Nash V., Ranadheera C.S., Georgousopoulou E.N., Mellor D.D., Panagiotakos D.B., McKune A.J., Kellett J., Naumovski N. The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota—A systematic review. *Food Res. Int.* 2018;113:277–287. doi: 10.1016/j.foodres.2018.07.019
- 136 Coman V., Vodnar D.C. Hydroxycinnamic acids and human health: Recent advances. *J. Sci. Food Agric.* 2020;100:483–499. doi: 10.1002/jsfa.10010.
- 137 El-Seedi H.R., Taher E.A., Sheikh B.Y., Anjum S., Saeed A., AlAjmi M.F., Moustafa M.S., Al-Mousawi S.M., Farag M.A., Hegazy M.-E.F., et al. Hydroxycinnamic Acids: Natural Sources, Biosynthesis, Possible Biological Activities, and Roles in Islamic Medicine. Elsevier BV; Amsterdam, The Netherlands: 2018. pp. 269–292.]
- 138 Martini D., Chiavaroli L., González-Sarrías A., Bresciani L., Palma-Duran S.A., Dall'Asta M., Deligiannidou G.E., Massaro M., Scoditti E., Combet E., et al. Impact of Foods and Dietary Supplements Containing Hydroxycinnamic Acids on Cardiometabolic Biomarkers: A Systematic Review to Explore Inter-Individual Variability. *Nutrients.* 2019;11:1805. doi: 10.3390/nu11081805.
- 139 Yang K., Zhang L., Liao P., Xiao Z., Zhang F., Sindaye D., Xin Z., Tan C., Deng J., Yin Y., et al. Impact of Gallic Acid on Gut Health: Focus on the Gut Microbiome, Immune Response, and Mechanisms of Action. *Front. Immunol.* 2020;11:580208. doi: 10.3389/fimmu.2020.580208
- 140 Kawabata K., Sugiyama Y., Sakano T., Ohigashi H. Flavonols enhanced production of anti-inflammatory substance(s) by *Bifidobacterium adolescentis*: Prebiotic actions of galangin, quercetin, and fisetin. *BioFactors.* 2013;39:422–429. doi: 10.1002/biof.1081.
141. Dabeek W.M., Marra M.V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients.* 2019;11:2288. doi: 10.3390/nu11102288.
- 142 Caro G.P., Oliver C.M., Weerakkody R., Singh T., Conlon M., Borges G., Sanguansri L., Lockett T., Roberts S.A., Crozier A., et al. Chronic administration of a microencapsulated probiotic enhances the bioavailability of orange juice flavanones in humans. *Free. Radic. Biol. Med.* 2015;84:206–214. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.010.
143. Stevens Y., Van Ryment E., Grootaert C., Van Camp J., Possemiers S., Masclee A., Jonkers D. The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health. *Nutrients.* 2019;11:1464. doi: 10.3390/nu11071464
- 144 Vlachojannis J., Erne P., Zimmermann B., Chrubasik-Hausmann S. The Impact of Cocoa Flavanols on Cardiovascular Health. *Phytotherapy Res.* 2016;30:1641–1657. doi: 10.1002/ptr.5665.

145. Brouns F. Soya isoflavones: A new and promising ingredient for the health foods sector. *Food Res. Int.* 2002;35:187–193. doi: 10.1016/S0963-9969(01)00182-X.
146. Hidalgo M., Concha M.J.O., Kolida S., Walton G.E., Kallithraka S., Spencer J.P.E., Gibson G.R., De Pascual-Teresa S. Metabolism of Anthocyanins by Human Gut Microflora and Their Influence on Gut Bacterial Growth. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:3882–3890. doi: 10.1021/jf3002153.
147. Hester S.N., Mastaloudis A., Gray R., Antony J.M., Evans M., Wood S.M. Efficacy of an Anthocyanin and Prebiotic Blend on Intestinal Environment in Obese Male and Female Subjects. *J. Nutr. Metab.* 2018;2018:1–11. doi: 10.1155/2018/7497260.
148. Verbeek R., Plomp A.C., van Tol E., van Noort J. The flavones luteolin and apigenin inhibit in vitro antigen-specific proliferation and interferon-gamma production by murine and human autoimmune T cells. *Biochem. Pharmacol.* 2004;68:621–629. doi: 10.1016/j.bcp.2004.05.012.
149. Salehi B., Venditti A., Sharifi-Rad M., Kręgiel D., Sharifi-Rad J., Durazzo A., Lucarini M., Santini A., Souto E.B., Novellino E., et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1305. doi: 10.3390/ijms20061305.
150. Kasiri N., Rahmati M., Ahmadi L., Eskandari N. The significant impact of apigenin on different aspects of autoimmune disease. *Inflammopharmacology.* 2018;26:1359–1373. doi: 10.1007/s10787-018-0531-8.
151. Valletta A., Iozia L.M., Leonelli F. Impact of Environmental Factors on Stilbene Biosynthesis. *Plants.* 2021;10:90. doi: 10.3390/plants10010090.
152. Mompeo O., Spector T.D., Hernandez M.M., Le Roy C., Istaş G., Le Sayec M., Mangino M., Jennings A., Rodriguez-Mateos A., Valdes A.M., et al. Consumption of Stilbenes and Flavonoids is Linked to Reduced Risk of Obesity Independently of Fiber Intake. *Nutrients.* 2020;12:1871. doi: 10.3390/nu12061871.
153. Larrosa M., Yañez-Gascón M.J., Selma M.V., González-Sarrías A., Toti S., Ceron J., Tomas-Barberan F., Dolara P., Espín J.C. Effect of a Low Dose of Dietary Resveratrol on Colon Microbiota, Inflammation and Tissue Damage in a DSS-Induced Colitis Rat Model. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:2211–2220. doi: 10.1021/jf803638d.
154. Corona G., Kreimes A., Barone M., Turrone S., Brigidi P., Keleszade E., Costabile A. Impact of lignans in oilseed mix on gut microbiome composition and enterolignan production in younger healthy and premenopausal women: An in vitro pilot study. *Microb. Cell Factories.* 2020;19:1–14. doi: 10.1186/s12934-020-01341-0.
155. Molino S., Casanova N.A., Henares J., Ángel R., Miyakawa M.E.F. Natural Tannin Wood Extracts as a Potential Food Ingredient in the Food Industry. *J. Agric. Food Chem.* 2020;68:2836–2848. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00590.
156. Sharma K., Kumar V., Kaur J., Tanwar B., Goyal A., Sharma R., Gat Y., Kumar A. Health effects, sources, utilization and safety of tannins: A critical review. *Toxin Rev.* 2019;40:1–13. doi: 10.1080/15569543.2019.1662813. 44. Raman M., Ambalam P., Doble M. 9—Probiotics, prebiotics, and fibers in nutritive and functional beverages. In: Grumezescu A.M., Holban A.M., editors. *Nutrients in Beverages.* Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2019. pp. 315–367.

- 157 Lončar M., Jakovljević M., Šubarić D., Pavlić M., Služek V.B., Cindrić I., Molnar M. Coumarins in Food and Methods of Their Determination. *Foods*. 2020;9:645. doi: 10.3390/foods9050645. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 158 Krautkramer A.K., Fan J., Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020;19:77–94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4
- 159 Gil-Sánchez I., Cueva C., Sanz-Buenhombre M., Guadarrama A., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Dynamic gastrointestinal digestion of grape pomace extracts: Bioaccessible phenolic metabolites and impact on human gut microbiota. *J. Food Compos. Anal.* 2018;68:41–52. doi: 10.1016/j.jfca.2017.05.005
- 160 Costa J.R., Amorim M., Vilas-Boas A., Tonon R.V., Cabral L.M.C., Pastrana L., Pintado M. Impact of in vitro gastrointestinal digestion on the chemical composition, bioactive properties, and cytotoxicity of *Vitis vinifera* L. cv. Syrah grape pomace extract. *Food Funct.* 2019;10:1856–1869. doi: 10.1039/C8FO02534G
- 161 Bialonska D., Ramnani P., Kasimsetty S.G., Muntha K.R., Gibson G.R., Ferreira D. The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *Int. J. Food Microbiol.* 2010;140:175–182. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.038
- 162 Sáyago-Ayerdi S.G., Venema K., Tabernero M., Sarriá B., Bravo L.L., Mateos R. Bioconversion by gut microbiota of predigested mango (*Mangifera indica* L.) 'Ataulfo' peel polyphenols assessed in a dynamic (TIM-2) in vitro model of the human colon. *Food Res. Int.* 2021;139:109963. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109963.
- 163 Xu M., Yang K., Zhu J. Monitoring the Diversity and Metabolic Shift of Gut Microbes during Green Tea Feeding in an In Vitro Human Colonic Model. *Molecules*. 2020;25:5101. doi: 10.3390/molecules25215101
- 164 Kemperman R.A., Gross G., Mondot S., Possemiers S., Marzorati M., Van de Wiele T., Doré J., Vaughan E.E. Impact of polyphenols from black tea and red wine/grape juice on a gut model microbiome. *Food Res. Int.* 2013;53:659–669. doi: 10.1016/j.foodres.2013.01.034
- 165 Chen H., Sang S. Biotransformation of tea polyphenols by gut microbiota. *J. Funct. Foods*. 2014;7:26–42. doi: 10.1016/j.jff.2014.01.013.
- 166 Mosele J.I., Macià A., Romero-Fabregat M.-P., Motilva M.J., Rubió L. Application of in vitro gastrointestinal digestion and colonic fermentation models to pomegranate products (juice, pulp and peel extract) to study the stability and catabolism of phenolic compounds. *J. Funct. Foods*. 2015;14:529–540. doi: 10.1016/j.jff.2015.02.026.
- 167 Rodríguez-Costa S., Cardelle-Cobas A., Roca-Saavedra P., Porto-Arias J.J., Miranda J., Cepeda A. In vitro evaluation of the prebiotic effect of red and white grape polyphenolic extracts. *J. Physiol. Biochem.* 2017;74:101–110. doi: 10.1007/s13105-017-0573-1.
- 168 Coman M.M., Oancea A.M., Verdenelli M.C., Cecchini C., Bahrim G.E., Orpianesi C., Cresci A., Silvi S. Polyphenol content and in vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and prebiotic properties of red fruit extracts. *Eur. Food Res. Technol.* 2017;244:735–745. doi: 10.1007/s00217-017-2997-9.

- 169 Sayago-Ayerdi G.S., Zamora-Gasga V.M., Venema K. Prebiotic effect of predigested mango peel on gut microbiota assessed in a dynamic in vitro model of the human colon (TIM-2) *Food Res. Int.* 2019;118:89–95. doi: 10.1016/j.foodres.2017.12.024.
- 170 Chen L., Tai W.C.S., Hsiao W.L.W. Dietary saponins from four popular herbal tea exert prebiotic-like effects on gut microbiota in C57BL/6 mice. *J. Funct. Foods.* 2015;17:892–902. doi: 10.1016/j.jff.2015.06.050
- 171 Campos D.A., Coscueta E.R., Vilas-Boas A.A., Silva S., Teixeira J.A., Pastrana L.M., Pintado M.M. Impact of functional flours from pineapple by-products on human intestinal microbiota. *J. Funct. Foods.* 2020;67:103830. doi: 10.1016/j.jff.2020.103830
- 172 Jiao X., Wang Y., Lin Y., Lang Y., Li E., Zhang X., Zhang Q., Feng Y., Meng X., Li B. Blueberry polyphenols extract as a potential prebiotic with anti-obesity effects on C57BL/6 J mice by modulating the gut microbiota. *J. Nutr. Biochem.* 2019;64:88–100. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.008
- 173 Kiss A.K., Piwowarski J.P. Ellagitannins, Gallotannins and their Metabolites—The Contribution to the Anti-Inflammatory Effect of Food Products and Medicinal Plants. *Curr. Med. Chem.* 2018;25:4946–4967. doi: 10.2174/0929867323666160919111559.
- 174 Xian Y., Fan R., Shao J., Toney A.M., Chung S., Ramer-Tait A.E. Polyphenolic fractions isolated from red raspberry whole fruit, pulp, and seed differentially alter the gut microbiota of mice with diet-induced obesity. *J. Funct. Foods.* 2021;76:104288. doi: 10.1016/j.jff.2020.104288
- 175 Fidelis M., Santos J.S., Escher G.B., Rocha R.S., Cruz A.G., Cruz T.M., Marques M.B., Nunes J.B., Carmo M.A.V.D., de Almeida L.A., et al. Polyphenols of jaboticaba [*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) O.Berg] seeds incorporated in a yogurt model exert antioxidant activity and modulate gut microbiota of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Food Chem.* 2021;334:127565. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127565
- 176 Mayta-Apaza A.C., Pottgen E., De Bodt J., Papp N., Marasini D., Howard L., Abranko L., Van de Wiele T., Lee S.-O., Carbonero E. Impact of tart cherries polyphenols on the human gut microbiota and phenolic metabolites in vitro and in vivo. *J. Nutr. Biochem.* 2018;59:160–172. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.001
- 177 Boto-Ordóñez M., Urpi-Sarda M., Queipo-Ortuño M.I., Tulipani S., Tinahones F.J., Andres-Lacueva C. High levels of Bifidobacteria are associated with increased levels of anthocyanin microbial metabolites: A randomized clinical trial. *Food Funct.* 2014;5:1932–1938. doi: 10.1039/C4FO00029C
- 178 Moreno-Indias I., Sánchez-Alcoholado L., Pérez-Martínez P., Andrés-Lacueva C., Cardona F., Tinahones F., Queipo-Ortuño M.I. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016;7:1775–1787. doi: 10.1039/C5FO00886G
- 179 Mohanambal Moorthy, Nathorn Chaiyakunapruk, Sabrina Anne Jacob, Uma D. Palanisamy, Prebiotic potential of polyphenols, its effect on gut microbiota and anthropometric/clinical markers: A systematic review of randomised controlled trials, *Trends in Food Science & Technology*, Volume 99, 2020, Pages 634-649, ISSN 0924-2244, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.036>.

180 Walker, Jeanne & Eckardt, Patricia & Aleman, Jose & Correa da Rosa, Joel & Liang, Yupu & Iizumi, Tadasu & Etheve, Stephane & Blaser, Martin & Breslow, Jan & Holt, Peter. (2018). The effects of trans-resveratrol on insulin resistance, inflammation, and microbiota in men with the metabolic syndrome: A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical and Translational Research*. 4. 122-135. doi 10.18053/jctres.04.201802.004

181 González-Sarrías, Antonio & Villalba, Rocío & Romo Vaquero, María & Alasalvar, Cesarettin & Orem, Asim & Zafrilla, Pilar & Tomás-Barberán, Francisco & Selma, María & Espín, Juan Carlos. (2017). Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomised clinical trial. *Molecular Nutrition & Food Research*. 61. 1600830. doi 10.1002/mnfr.201600830.

182M. Queipo-Ortuño, M. Boto-Ordóñez, M. Murri, J. Gomez-Zumaquero, M. Clemente-Postigo, R. Estruch, ..., F. Tinahones Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers *American Journal of Clinical Nutrition*, 95 (6) (2012), pp. 1323-1334 Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/423/CN-00863423/frame.html> doi:10.3945/ajcn.111.027847

183Tzounis, A. Rodriguez-Mateos, J. Vulevic, G. Gibson, C. Kwik-Urbe, J. Spencer Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study *American Journal of Clinical Nutrition*, 93 (1) (2011), pp. 62-72 Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/529/CN-00770529/frame.html> doi:10.3945/ajcn.110.000075

184 A. Molan, Z. Liu, G. Plimmer Evaluation of the effect of blackcurrant products on gut microbiota and on markers of risk for colon cancer in humans *Phytotherapy Research*, 28 (3) (2014), pp. 416-422 Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/029/CN-00981029/frame.html> doi:10.1002/ptr.5009

185 A. Klinder, Q. Shen, S. Heppel, J. Lovegrove, I. Rowland, K. Tuohy Impact of increasing fruit and vegetables and flavonoid intake on the human gut microbiota *Food Function*, 7 (4) (2017), pp. 1788-1796 Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/442/CN-01264442/frame.html> doi:10.1039/c5fo01096a

186 S. Martín-Peláez, J. Mosele, N. Pizarro, M. Farràs, R. Torre, I. Subirana, ..., M. Fitó Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: Implications of human gut microbiota *European Journal of Nutrition*, 56 (1) (2017), pp. 119-131 Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/013/CN-01343013/frame.html> doi:10.1007/s00394-015-1063-2

187 G. Istas, E. Wood, M. Le Sayec, C. Rawlings, J. Yoon, V. Dandavate, ..., A. Rodriguez-Mateos Effects of aronia berry (poly)phenols on vascular function and gut microbiota: A double-blind randomized controlled trial in adult men *American Journal of Clinical Nutrition*, 110 (2) (2019), pp. 316-329, 10.1093/ajcn/nqz075

188 J. Rodriguez-Morato, N.R. Matthan, J. Liu, R. de la Torre, C.O. Chen Cranberries attenuate animal-based diet-induced changes in microbiota composition and functionality: A randomized crossover controlled feeding trial *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 62 (2018), pp. 76-86, 10.1016/j.jnutbio.2018.08.019

189 Pasinetti GM, Singh R, Westfall S, et al. The Role of the Gut Microbiota in the Metabolism of Polyphenols as Characterized by Gnotobiotic Mice. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*. 2018 ;63(2):409-421. DOI: 10.3233/jad-171151. PMID: 29660942; PMCID: PMC6021178.

190 Baohong Wang, Mingfei Yao, Longxian Lv, Zongxin Ling, Lanjuan Li, The Human Microbiota in Health and Disease, *Engineering*, Volume 3, Issue 1, 2017, Pages 71-82, ISSN 2095-8099, <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>

191 Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018; 10(10):1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>