

10

Biološka dostopnost in uporabnost zaužitih fenolnih spojin v laškem smilju

Zala Jenko Pražnikar

*Fakulteta za vede o zdravju,
Univerza na Primorskem*

Ana Petelin

*Fakulteta za vede o zdravju,
Univerza na Primorskem*



© 2025 Zala Jenko Pražnikar in Ana Petelin

<https://doi.org/10.26493/978-961-293-525-2.10>

Uvod

Izsledki znanstvenih in strokovnih člankov kažejo na pozitivno povezavo med vnosom fenolnih spojin in znižanim tveganjem za razvoj različnih kroničnih nenalezljivih obolenj, kot so sladkorna bolezen tipa 2, različna srčno-žilna obolenja, določena rakava in druga obolenja (Konic Ristic idr. 2015). A treba je poudariti, da je učinkovitost fenolnih spojin povezana z njihovo biološko uporabnostjo in/ali s tvorbo njihovih presnovkov (Del Rio idr. 2013). Da bi lahko ocenili učinkovitost fenolnih spojin pri preprečevanju bolezni in izboljšanju zdravja pri ljudeh, je treba razumeti in poznati presnovno pot posamezne fenolne spojine od zaužitja do sekrecije presnovkov. Ker biološka uporabnost bioaktivnih spojin, izoliranih iz laškega smilja, ni bila pogosto predmet raziskav, bo v pričujočem poglavju obravnavana tudi biološka uporabnost fenolnih spojin, izoliranih iz drugih rastlinskih izvlečkov.

V splošnem je biološka uporabnost fenolov odvisna od količine bioaktivne spojine, ki se sprosti v prebavnem sistemu (od biološke dostopnosti), od same presnove bioaktivne spojine (biotransformacije) in od učinkovitosti absorpcije preko črevesnih celic oz. enterocitov (Lingua idr. 2018). A treba se je zavedati, da preden fenolne spojine dosežejo krvno-žilni

sistem, interagirajo s številnimi makro- in mikromolekulami v lumnu črevesnega trakta, v enterocitih, krvnem obtoku in kasneje tudi jetrnih celicah. Poleg tega so v interakciji še z drugimi sočasno zaužitimi hranili, s prebavnimi encimi in prenašalnimi molekulami. Vse omenjene interakcije imajo pomemben vpliv na funkcijo in na farmakokinetične parametre posamezne bioaktivne molekule.

Znanstvena dognanja nakazujejo, da so v splošnem med fenoli v največji meri biološko razpoložljivi izoflavoni, sledijo jim fenolne kisline, flavanoli, flavanoni in flavonoli, zadnji pa so antociani in proantocianidi. Biološka uporabnost flavonoidov, hidrofilnih spojin, je izjemno nizka zaradi slabše absorpcije iz lumna črevesja v črevesne celice (Shivashankara in Acharya 2010).

Interakcije med fenolnimi spojinami in molekulami v lumnu črevesnega trakta

Interakcije med fenoli in hranili, ki jih sočasno zaužijemo, vplivajo predvsem na biološko dostopnost fenolov v črevesnem traktu in lahko ali povečajo ali zmanjšajo absorpcijo bioaktivne spojine. A ne smemo zanemariti dejstva, da kljub temu, da številne fenolne spojine do tarčnih tkiv ne pridejo v zadostnih količinah, da bi lahko delovale ugodno na zdravje, pozitivne učinke na zdravje lahko sprožijo preko interakcij s sočasno zaužitimi hranili, prebavnimi encimi, z različnimi transporterji in preko črevesne mikrobne združbe.

Znano je, da fenoli v črevesnem traktu interagirajo s prehranskimi vlakninami. Pri sami interakciji gre za tvorbo vodikovih vezi med hidroksilnimi skupinami fenolov in etrskimi vezmi vlaknin ter za tvorbo hidrofobnih interakcij med hidrofobnimi regijami obeh vrst molekul (Pinelo idr. 2006). Ker pa so si fenolne spojine zelo različne po kemijski sestavi in enako velja za prehranske vlaknine, se te interakcije lahko med različnimi molekulami precej razlikujejo. Zaradi vezave fenolnih spojin na prehranske vlaknine pri neprocesiranih rastlinskih živilih večina fenolnih spojin ne doseže krvno-žilnega sistema in se skupaj z vlakninami premakne v debelo črevo. Zmanjšana biološka uporabnost fenolnih spojin zaradi interakcij s prehranskimi vlakninami navadno ne vodi do izostanka ugodnega učinka fenolne spojine na zdravje, a je učinek v bistveno večji meri posreden, in sicer preko črevesne mikrobne združbe (Duda-Chodak idr. 2015).

Fenolne spojine komplekse tvorijo tudi s škrobom, večinoma preko vodikovih vezi (Cohen idr. 2011; Chai idr. 2013). Fenolno-škrobni kompleksi

so pomembni za sam transport in zaščito fenolnih spojin. Npr., pokazano je bilo, da je škrobni kompleks bioaktivno spojino genistein zavaroval v neugodnem okolju želodca in jo prenesel do tankega črevesja, kjer je nato amilaza razgradila škrob in bioaktivna substanca se je v nespremenjeni obliki sprostila (Cohen idr. 2011). Interakcije med škrobom in fenoli pa vplivajo tudi na zmanjšano in upočasnjeno razgradnjo škroba. V klinični raziskavi je bila dokazana negativna povezava med količino fenolnih spojin v obarvanem krompirju in glikemičnim indeksom, kar je potrdilo, da kompleksi med fenolnimi spojinami in škrobom značilno zmanjšajo oz. upočasnijo presnovo škroba (Ramdath idr. 2014).

Vnos prehranskih maščob in micelizacija sta ključna dejavnika, ki povečujeta biološko dostopnost in posledično uporabnost fenolnih spojin. Številne raziskave so bile opravljene v povezavi s kvercetinom, kjer je bilo nedvoumno dokazano, da vnos maščob pozitivno korelira z absorpcijo kvercetina (Lesser idr. 2004). Poleg tega da maščobe povečujejo biološko uporabnost fenolnih spojin, na drugi strani fenolne spojine preko interakcij v micelih izrivajo oz. zmanjšujejo količino akumuliranega holesterola v micelih in posledično vplivajo na manjši privzem holesterola s strani enterocitov (Athayde Moncorvo Collado idr. 2016). Ta mehanizem je bil dokazan *in vitro* za katehine črnega čaja (Ikeda idr. 2010) in fenolne spojine jabolk (Ogino idr. 2007). Zato so fenolne spojine tako uspešne pri zniževanju holesterola.

Poleg interakcij z vlakninami, s škrobom in z maščobami fenolne spojine interagirajo tudi s proteini. Tudi v tem primeru so ključne vodikove vezi in hidrofobne interakcije (Brudzynski in Maldonado-Alvarez 2015). Zelo preučene so interakcije med fenolnimi spojinami in proteini mleka – tako katehini kot kurkumin tvorijo interakcije s kazeini (Bourassa idr. 2013; Ye idr. 2013). Je pa treba razumeti, da interakcija vpliva tako na fenolne spojine kot na proteine. Proteinom se navadno podaljša čas presnove, lahko pa se jim tudi zmanjša ali celo poveča aktivnost (Guri idr. 2014). Pri interakciji med proteini in fenolnimi spojinami je pomembno izpostaviti interakcijo med albuminom in arzanolom, protivnetno fenolno spojino laškega smilja. Dokazano je bilo (*in silico*), da arzanol preko interakcije z albuminom, beljakovino, zaščiti pred denaturacijo in ji poveča stabilnost (Bojilov idr. 2023). Na drugi strani pa je bilo pokazano, da proteini mleka znižajo antioksidativni potencial flavonoidom (Korir idr. 2014), ker fenolne spojine v interakciji s proteini ne morejo več učinkovito sprejeti/oddati elektronov in/ali vodikovih atomov. Je pa v interakciji s proteinom

fenolna spojina zaščitena do same absorpcije in s tem je ohranjen tudi njen antioksidativni potencial.

Poleg vseh makrohranil fenolne spojine v črevesnem traktu interagirajo tudi s kovinskimi ioni, jih vežejo, pri čemer se posledično zniža biološka uporabnost tako fenolnih spojin kot kovinskih ionov, a se hkrati zniža tudi tvorba prostih reaktivnih zvrsti, kar je z zdravstvenega vidika ugodno. Klorogenska kislina in rutin tvorita komplekse z železovimi ioni, kar rezultira v zmanjšani biološki uporabnosti tako fenolnih spojin kot železovih ionov (Miranda idr. 2013). Podobni kompleksi so bili dokazani tudi z drugimi fenolnimi spojinami in tudi z bakrovimi ter s cinkovimi ioni (Escudero idr. 2014). Pri kelaciji železovih ionov so bili učinkoviti tudi izvlečki laškega smilja, v največji meri tisti, pripravljeni z etil-acetatom z visoko vsebnostjo klorogenske kisline, nekoliko manj pa izvlečki, pripravljeni s kloroformom in heksanom (Bojilov idr. 2023).

Interakcije med fenolnimi spojinami, prebavnimi encimi črevesnega trakta in prenašalnimi molekulami

Kot je bilo že predhodno povedano, fenolne spojine interagirajo s proteini, zato je pričakovano, da so fenolne spojine v interakciji tudi s prebavnimi encimi črevesnega trakta, kar lahko vodi do upočasnitve prebave in upočasnitve absorpcije makrohranil. Je pa treba razumeti, da se različne fenolne spojine vežejo na različne predele encima, zato ne vodijo vse interakcije do inhibicije encimske aktivnosti. Poleg omenjenega je za sam učinek vedno pomembno tudi razmerje med fenolnimi spojinami in encimi (Xu idr. 2016).

Številne raziskave so pokazale inhibitorni učinek fenolnih spojin na α -amilazo (Shodehinde idr. 2015) in s tem povezano upočasnitev presnove ogljikovih hidratov ter zmanjšano absorpcijo monosaharidov. Zdravstveni učinki fenolnih spojin v povezavi z inhibicijo α -amilaze v črevesnem traktu so povezani tudi z znižanjem absorpcije glukoze, izboljšanjem razmerja glukoze/inzulina itd. Tu se lahko navežemo tudi na laški smilj, saj so Ana Laura de la Garza idr. (2013) preučevali učinkovanje metanolnega izvlečka laškega smilja na presnovo in absorpcijo ogljikovih hidratov *in vivo*. Izvleček je znižal vrednosti glukoze v krvi na tešče po obroku ter izboljšal hiperinzulinemijo na modelu na inzulin odpornih podgan. Dodatno je izvleček inhibiral aktivnost encimov α -amilaze in α -glukozidaze *in vitro*, znižal pa je tudi presnovo maltoze in zavrl privzem metilglukozida v celicah Caco-2. Podobno so potrdili tudi Sandra Gonçalves idr. (2017) za metanolni izvleček *H. italicum* in Catarina

Guerreiro Pereira idr. (2017) za vodne izvlečke (poparke in prevretke) cvetov *H. italicum* subsp. *picardii* (Gonçalves idr. 2017; Guerreiro Pereira idr. 2017). V obeh primerih so raziskovalci zaznali inhibitorno delovanje izvlečkov laškega smilja na α -glukozidazo.

Podobno kot na α -amilazo številne fenolne spojine inhibitorno delujejo tudi na lipaze in na tak način vplivajo na zakasnelo/zmanjšano absorpcijo maščob ter posledično na ugodnejši lipidni profil v serumu (Garza idr. 2011). Izvedenih je bilo veliko raziskav *in vitro*, kjer so raziskovalci za številne fenolne spojine dokazali inhibitorno delovanje na lipaze. Omeniti velja katehine črnega čaja (Yuda idr. 2012), luteolin (Ramirez idr. 2016) in klorogensko ter kavno kislino (Raghavendra idr. 2007). Tudi v tem primeru so ključne molekularne značilnosti posameznih fenolnih spojin, pri čemer velja izpostaviti število in lego hidroksilnih skupin, stopnjo polimerizacije, glikozilacij itd. (Buchholz in Melzig 2015).

Tudi proteaze so lahko v interakciji s fenolnimi spojinami, pri čemer gre večinoma za nekompetitivno inhibicijo fenolnih spojin na proteaze pepsin, tripsin in kimotripsin (Li idr. 2016). Posledično zaznamo počasnejšo presnovo zaužitih proteinov (Stojadinovic idr. 2013).

Dodatni mehanizem, preko katerega lahko fenolne spojine vplivajo na prebavo in presnovo, je preko interakcije s prenašalnimi molekulami oz. transporterji hranil. V različnih eksperimentalnih modelih je bilo pokazano, da določene fenolne spojine, kot je npr. tilirozid, inhibirajo prenos glukoze preko transporterjev GLUT2 in SGLT1 (Goto idr. 2012). Fenolne spojine interagirajo tudi z intestinalnim transporterjem holesterola (NPC1L1) in posledično neposredno preprečijo privzem holesterola. V modelu *in vitro*, v celicah Caco-2 je bilo pokazano, da številne fenolne spojine – luteolin, kvercetin, daidzein, apigenin, kurkumin in druge – na eni strani inhibirajo izražanja gena *NPC1L1* ter hkrati preko neposredne interakcije s transporterjem zavirajo privzem holesterola (Feng idr. 2010; Kim idr. 2013).

Mehanizmi transporta fenolnih spojin v ali iz enterocitov

Vse prehransko zaužite fenolne spojine morajo preiti črevesni epitelij, da dosežejo krvno-žilni ali limfni sistem. Torej, po zaužitju in po vseh interakcijah z različnimi molekulami, kot smo opisali v predhodnih poglavjih, sledi prehod fenolne spojine preko epitelija črevesa. Biološka dostopnost fenolnih spojin je torej ključna glede nadaljnje biološke uporabnosti v enterocitih in kasneje v celotnem organizmu (Estudante idr. 2013).

Na biološko dostopnost fenolnih spojin vpliva več dejavnikov, od kemijsko-fizikalnih lastnosti fenolne spojine in količine fenolne spojine v zaužitem rastlinskem izvlečku do samega matriksa ter dejavnikov, povezanih z gostiteljem (Velderrain-Rodríguez idr. 2014). Ko je fenolna spojina enkrat sproščena v lumnu tankega črevesa – kar velja za hidrofilne fenolne kisline, glikozilirane fenolne spojine in lipofilne fenolne spojine –, se prenese v enterocite preko različnih transportnih mehanizmov in transporterjev, ki so pomembni tudi za prenos hranil in/ali ksenobiotikov (Li idr. 2015). V splošnem poznamo pasivno difuzijo, olajšano difuzijo, paracelularni transport preko tesnih stikov pa tudi primarni in sekundarni aktivni transport (Anderson 2001).

Majhne fenolne spojine, ki so hidrofobne ali nevtralne, se večinoma prenašajo s pasivno difuzijo (Kobayashi idr. 2013), podobno kot maščobe in vitamini, topni v maščobah (Goncalves idr. 2015). Za arzanol, glavno protivnetno spojino laškega smilja, je bilo dokazano, da lahko učinkovito prehaja preko monosloja celične kulture črevesnih celic Caco-2 s pasivno difuzijo (Rosa idr. 2011). Hidrofobne in nevtralne fenolne spojine lahko v enterocite prosto prehajajo tudi preko tesnih stikov – pri tem govorimo o paracelularnem transportu (McClements in Xiao 2012). Določene fenolne spojine z nabojem, a majhno molekulsko maso, kot sta klorogenska in galna kislina, prav tako izkoriščajo paracelularni transport, a je hitrost prehoda zaradi naboja molekule bistveno manjša kot v primeru nevtralnih ali hidrofobnih fenolnih spojin. Poleg pasivnega transporta in paracelularnega prenosa poznamo še aktivni transport in olajšano difuzijo. Fenolne spojine, ki izkoriščajo ta način transporta, se absorbirajo v obliki glikozidov. V splošnem ločimo tri kategorije glikozidnih polifenolov: (a) glikozilirane fenolne spojine, (b) aglikone s pozitivnim nabojem in (c) nevtralne ali hidrofobne aglikone. Glikozilirane fenolne spojine izkoriščajo klasični model za absorpcijo sladkorjev – večinoma vstopajo preko transporterja GLUT2 (npr. glikoziliran kvercetin) ali transporterja SGLT1 (glikoziliran katehin) (Matsson in Bergström 2015; Martel idr. 2010). Aglikoni pa izkoriščajo druge, najrazličnejše transportne proteine (MATE1 (SLC47A1), MCT1 (SLC16A1), OCT1 itd.). Npr., ferulna in hidroksibenzojska kislina vstopata preko transporterja SLC16A1 (Estudante idr. 2013), ki je izražen tako v tankem kot v debelem črevesju (Iwanaga idr. 2006).

Je pa treba poudariti, da se večina fenolnih spojin le v majhni meri (5–10 %) ali sploh ne absorbira v tankem črevesu in posledično doseže debelo

črevo. Torej, neabsorbirane in kompleksnejše fenolne spojine potujejo dalje do debelega črevesa (Konishi idr. 2004), kjer so podvržene hidrolizaciji s črevesnimi encimi. Nato so bodisi absorbirane preko različnih mehanizmov bodisi presnovljene s strani črevesne mikrobne združbe (Marín idr. 2015). Črevesna mikrobna združba lahko fenolne spojine pretvori v presnovke z nizko molekulsko maso, ki so biološko razpoložljivi za gostitelja in po absorpciji zanj tudi koristni. Kot primer lahko omenimo ferulno kislino (derivat hidroksicimetne kisline), ki se med drugim presnavlja tudi v nevroprotektivno hidroferulno kislino, ki je bila zaznana v možganih podgan (Serrelli in Deiana 2019). Nadalje je bilo ugotovljeno, da sta presnovka kemferola in kvercetina, 3,4-dihidroksifenilacetna kislina in p-hidroksifenilacetna kislina, ki ju proizvaja mikrobna združba debelega črevesa, odgovorna za anksiolitični učinek (Vissiennon idr. 2012), itd.

Pred in med samo absorpcijo se fenolne spojine lahko dodatno konjugirajo, z reakcijami metilacije, sulfatacije in glukuronidacije, kar še enkrat sledi v jetrih (Lippolis idr. 2023). To so procesi razstrupljanja fenolnih spojin, ki povečajo hidrofilnost molekul in tudi olajšajo njihovo izločanje z urinom. Proces konjugacije je izjemno učinkovit, zato so aglikoni skoraj popolnoma odsotni v krvnem obtoku (Crozier idr. 2010). Fenolne spojine celice tankega ali debelega črevesja zapustijo preko različnih transporterjev: (a) preko P-glikoproteina MDR1 (angl. *multidrug resistance protein 1*), ki se izraža v celicah črevesnega epitelija, iz katerih črpa tudi določene toksine in učinkovine nazaj v črevesno svetlino oz. lumen črevesja, s čimer zmanjšuje njihovo absorpcijo (Estudante idr. 2013); (b) preko družine proteinov, povezanih z odpornostjo na več spojin (angl. *multidrug resistance-associated protein*, MRP1 in MRP2), pri čemer MRP2 sodeluje pri izločanju kvercetina in naringenina (Nait Chabane idr. 2009); (c) preko rezistentnega proteina, izoliranega pri raku na dojki (angl. *breast cancer resistance protein* – BCRP). Vsi ti prenašalci sodelujejo tudi pri izločanju aglikonov.

Presnova fenolnih spojin

Po absorpciji fenolne spojine njihovi presnovki potujejo skozi portalno veno v jetra, kjer se podvržejo biotransformaciji. Ta proces pospešuje njihovo izločanje in krajša razpolovno dobo v plazmi. Reakcije biotransformacije delimo v fazo I in fazo II. Faza I je poznana kot modifikacijska faza in vključuje različne strukturne spremembe, vključujoč tiolacijo, hidroksilacijo, aminacijo ali karboksilacijo. Hidroksilacijo katalizira

naddružina encimov citokromov P450, ki se nahajajo v jetrih, tankem črevesju in nekaterih drugih organih. Funkcija naddružine citokromov P450 je kataliza oksidacije organskih snovi, kar vodi v razgradnjo teh snovi, med njimi tudi ksenobiotikov, v različne presnovke. Med najbolj zastopanimi citokromi v jetrih je družina citokrom P3A, in sicer citokrom P3A4, ki sodeluje pri presnovi > 50 % kliničnih zdravil in je najbolj zastopan v jetrih, mikrosomih in črevesnem epiteliju (Shimada idr. 1994). Med pogosto zastopane oblike citokroma v jetrih pa uvrščamo še ostale izoforme citokroma, npr. citokrom P2C9, ki sodeluje pri presnovi spojine varfarin, znanemu zaviralcu vitamina K, ki se uporablja kot peroralni antikoagulant (Ulvestad idr. 2013). Interakcije posameznih polifenolnih spojin z zdravili še niso dobro dokumentirane. V raziskavi Kimure idr. (2010) so sistematično ovrednotili inhibitorne učinke 60 prehranskih polifenolov na aktivnosti CYP3A4 in CYP2C9. Ugotovili so, da imajo nekatere fenolne spojine (med njimi tudi naringenin, kvercetin in miricetin, ki se nahajajo v laškem smilju) potencial inhibicije presnove kliničnih zdravil (Kimura idr. 2010). Sočasno zaužitje kvercetina in valsartana povzroči spremembe farmakokinetičnih lastnosti valsartana, kar je posledica zaviralnega učinka kvercetina na encim CYP3A4 (Challa idr. 2013). Fazi I sledi faza II, ki jo imenujemo tudi konjugacijska faza. Zanja so značilne reakcije glukuronacije, metilacije, sulfatacije ali kombinacije vseh treh (Cardona idr. 2013). Glavni encimi, ki sodelujejo v tej fazi, so UDP-glukuroniltransferaza, sulfattransferaza, glutathion-S-transferaza idr. Vse te reakcije še dodatno zmanjšajo bioaktivnost spojin, potencialno toksičnost, obenem pa povečajo njihovo polarnost in olajšajo izločanje.

Porazdelitev in izločanje fenolnih spojin

Po zaključku obeh presnovnih faz se presnovki, vezani na plazemske beljakovine, npr. albumin, lahko prenesejo v različne organe in tkiva, kjer se izražajo njihovi značilni biološki učinki. Nekateri presnovki se prenesejo v ledvice in se izločijo z urinom, medtem ko se drugi skozi žolč vrnejo v črevesje. Tam lahko presnovke enterociti ponovno absorbirajo in transportirajo nazaj v jetra, po t. i. enterohepatični cirkulaciji (Teng in Chen 2019).

Farmakokinetika fenolnih spojin, zaznanih v vodnih izvlečkih laškega smilja

Pri farmakokinetiki nas v največji meri zanima maksimalna koncentracija fenolne spojine v serumu ali drugi telesni tekočini ($c_{\max}$), čas, ko spojina

doseže maksimalno koncentracijo ($t_{\max}$), in razpolovni čas spojine ($t_{1/2}$), ki nakazuje, koliko časa bo neka spojina aktivna. Farmakokinetični parametri se razlikujejo za vsako spojino in so med drugim odvisni od različnih dejavnikov, kot npr. od same strukture spojine, odmerka, sočasnega zaužitja z drugimi spojinami, interakcije s spojinami itd.

Ker so za oralni vnos najzanimivejši vodni izvlečki laškega smilja, se bomo v tem podpoglavju v največji meri osredotočili na fenolne kisline in flavonoide, ki so najpogostejše zastopani v vodnih izvlečkih. V vodnih izvlečkih laškega smilja namreč prevladujejo hidroksicimetne kisline (kavna kislina, kafeoilkinske kisline – klorogenska kislina in di-kafeoilkinske kisline) in flavonoidi (derivati naringenina, kemferola, miricetina in kvercetina), pri čemer se v manjši meri pojavljajo tudi acetofenoni in tremetoni (Kramberger idr. 2021). Podobno so ugotovili Catarina Guerreiro Pereira idr. (2017), ki so v poparkih in prevretkih iz laškega smilja v največji meri določili mono- in dikafeoilkinske kisline ter flavonoid gna-falin. Podobno navajajo tudi Karača idr. (2018), in sicer da vodni izvlečki cvetov laškega smilja najpogostejše vsebujejo kafeoilkinske kisline (klorogenska kislina in njeni derivati) ter kavno kislino.

Najprej se bomo osredotočili na hidroksicimetne kisline. Adriana Farah idr. (2008) so pokazali, da več kot 30 % zaužitih komponent cimetine kisline detektiramo v plazmi, kar kaže na dobro absorpcijo in presnovo spojin (Farah idr. 2008). Preostali dve tretjini dosežeta debelo črevo, kjer se fenolne kisline nadalje presnovijo s pomočjo črevesne mikrobne združbe in nato absorbirajo (Stalmach idr. 2010). Tudi farmakokinetični podatki *in vivo* so pokazali, da se hidroksicimetne kisline po peroralni uporabi hitro absorbirajo, pri čemer sta bila $t_{1/2}$ in $t_{\max}$ v razponu 0,07–1,7 ure oz. 0,03–1,5 ure (Veras idr. 2022). Klorogenska kislina se po zaužitju v manjšem deležu absorbira že v zgornjih prebavilih, podobno kot cimetna. Preostali del pa encimi (esteraze) hidrolizirajo na klorogensko ter kin-sko kislino, ki se delno absorbirata v tankem črevesju (Ludwig idr. 2013). Velik delež klorogenske kisline pa preide v debelo črevo, kjer se nadalje presnovi in nato absorbira v obtok (Monteiro idr. 2007). Kot ugotavljajo Angélique Stalmach idr. (2010), je bila večina klorogenskih spojin hitro odstranjena iz krvnega obtoka z vrednostmi razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) 0,3–1,9 ure (Stalmach idr. 2010). Kar se tiče kavne kisline, velja izpostaviti, da se le-ta v živilih nahaja v esterificirani obliki, zaradi česar jo telo težje absorbira (Manach idr. 2005). Absorbira se lahko v debel-em črevesju po hidrolizi s pomočjo črevesne mikrobne združbe. Njena

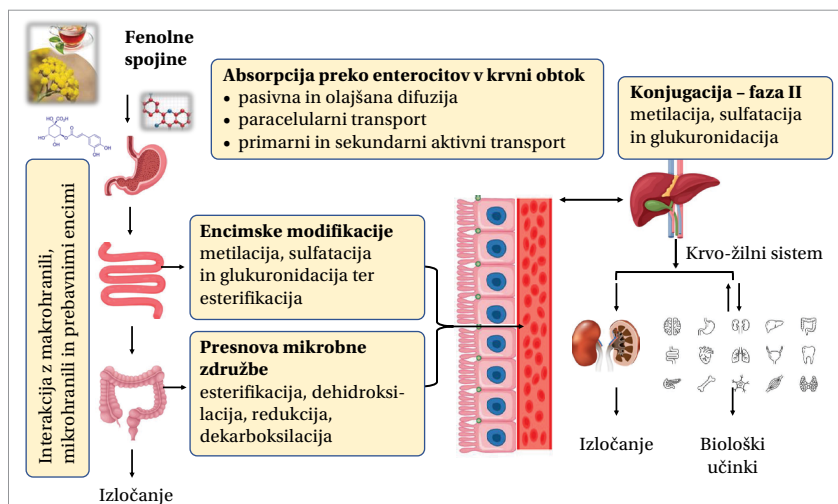
maksimalna plazemska koncentracija je zaznana približno eno uro po zaužitju (Manach idr. 2005; Scalbert in Williamson 2000). Takoj po absorpciji je kavna kislina podvržena trem glavnim procesom encimske konjugacije: metilaciji, sulfataciji in glukuronidaciji. Izločanje poteka predvsem z urinom (Manach idr. 2005). Med presnovke, ki jih najpogosteje zaznamo v krvi po rednem uživanju kave ali zelenega kavnega ekstrakta, uvrščamo ferulno, izoferulno in kavno kislino (Lafay idr. 2006; Monteiro in Azevedo 2010).

Drugače se obnašajo flavanoidi. Zanje sta namreč v splošnem značilni nizki absorpcija in biološka uporabnost, poleg tega se hitro izločijo bodisi z urinom ali žolčem. Z običajno prehrano njihova plazemska koncentracija redko preseže koncentracije več kot $1 \mu\text{M}$ (Scalbert in Williamson 2000). Se pa biološka uporabnost razlikuje med različnimi vrstami flavonoidov. Izmed flavonoidov imajo izoflavoni najboljšo absorpcijo, sledijo jim flavanoli, flavanoni (naringenin), flavonoli (kemferol, kvercetin, miricetin) in antocianidini. Najhitreje se izločajo antocianidini, najpočasneje pa flavonoli. Za kvercetin (flavanol) je značilno, da se izloča zelo počasi ($t_{1/2}$ v plazmi je 11–28 ur, v povprečju 16 ur), enako velja za kemferol ($t_{1/2}$ v plazmi je v povprečju 28 ur) (Manach idr. 2005), najverjetneje zaradi močne vezave na serumski albumin (Dufour in Dangles 2005).

O farmakokinetičnih lastnostih drugih bioaktivnih spojin laškega smilja, sploh arzanola in drugih pironov, je zelo malo znanega.

Zaključek

Tekom poglavja smo spoznali, da je biološka uporabnost fenolnih spojin odvisna od količine bioaktivne spojine, ki se sprostí v prebavnem sistemu (od biološke dostopnosti), od same presnove bioaktivne spojine (biotransformacije) in od učinkovitosti absorpcije preko črevesnih celic oz. enterocitov. Za številne fenolne spojine, ki jih najdemo v poparkih laškega smilja, je bilo dokazano, da preden dosežejo krvno-žilni sistem, interagirajo s številnimi makro- in mikromolekulami v lumnu črevesnega trakta, enterocitih, krvnem obtoku in kasneje tudi jetrnih celicah. Podvrženi so številnim presnovnim potem, vključno z encimskimi modifikacijami, s presnovo preko črevesne mikrobne združbe in kasneje tudi s presnovnimi potmi faze II (slika 1). Izpostaviti velja, da so med fenolnimi spojinami na splošno najrazpoložljivejši izoflavoni, sledijo jim fenolne kisline, flavanoli, flavanoni in flavonoli, zadnji pa so antociani in proantocianidi. Biološka uporabnost flavonoidov je izjemno nizka zaradi slabše absorpcije iz lumna črevesja v črevesne celice. A ne glede na vse,



Slika 1 Presnovne poti zaužitih fenolnih spojin

zdravju koristne učinke zaužitih fenolnih spojin lahko zaznamo ali zaradi interakcije fenolnih spojin z encimi prebavnega trakta, ali zaradi absorbirane fenolne spojine, ki v organizmu deluje protivnetno, ali zaradi njenih antioksidativnih lastnosti, ali zaradi kelacijskih sposobnosti, itd., lahko pa je učinek fenolne spojine tudi posreden, npr. preko presnovkov črevesne mikrobne združbe.

Viri

- Anderson, J. M. 2001. »Molecular Structure of Tight Junctions and Their Role in Epithelial Transport.« *News in Physiological Sciences* 16 (3): 126-130.
- Athayde Moncorvo Collado, A. de, F. G. Dupuy, R. D. Morero in C. Minahk. 2016. »Cholesterol Induces Surface Localization of Polyphenols in Model Membranes thus Enhancing Vesicle Stability Against Lysozyme, but Reduces Protection of Distant Double Bonds from Reactive-Oxygen Species.« *Biochimica et Biophysica Acta* 1858 (7): 1479-1487.
- Bojilov, D., S. Manolov, S. Ahmed idr. 2023. »HPLC Analysis and In Vitro and In Silico Evaluation of the Biological Activity of Polyphenolic Components Separated with Solvents of Various Polarities from *Helichrysum italicum*.« *Molecules* 28 (17): 6198.
- Bourassa, P., J. Bariyanga in H. A. Tajmir-Riahi. 2013. »Binding Sites of Resveratrol, Genistein, and Curcumin with Milk α - and β -Caseins.« *Journal of Physical Chemistry B* 117 (5): 1287-1295.
- Brudzynski, K., in L. Maldonado-Alvarez. 2015. »Polyphenol-Protein Complexes and Their Consequences for the Redox Activity, Structure and

- Function of Honey: A Current View and New Hypothesis; A Review.« *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences* 65 (2): 71–80.
- Buchholz, T., in M. F. Melzig. 2015. »Polyphenolic Compounds as Pancreatic Lipase Inhibitors.« *Planta Medica* 81 (10): 771–783.
- Cardona, F., C. Andrés-Lacueva, S. Tulipani, F. J. Tinahones in M. I. Queipo-Ortuño. 2013. »Benefits of Polyphenols on Gut Microbiota and Implications in Human Health.« *Journal of Nutritional Biochemistry* 24 (8): 1415–1422.
- Chai, Y., M. Wang in G. Zhang. 2013. »Interaction Between Amylose and Tea Polyphenols Modulates the Postprandial Glycemic Response to High-Amylose Maize Starch.« *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61 (36): 8608–8615.
- Challa, V. R., P. R. Babu, S. R. Challa, B. Johnson in C. Maheswari. 2013. »Pharmacokinetic Interaction Study Between Quercetin and Valsartan in Rats and *in vitro* Models.« *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39 (6): 865–872.
- Cohen, R., B. Schwartz, I. Peri in E. Shimoni. 2011. »Improving Bioavailability and Stability of Genistein by Complexation with High-Amylose Corn Starch.« *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59 (14): 7932–7938.
- Crozier, A., D. Del Rio in M. N. Clifford. 2010. »Bioavailability of Dietary Flavonoids and Phenolic Compounds.« *Molecular Aspects of Medicine* 31 (6): 446–467.
- Del Rio, D., A. Rodriguez-Mateos, J. P. Spencer, M. Tognolini, G. Borges in A. Crozier. 2013. »Dietary (Poly)Phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases.« *Antioxid Redox Signal* 18 (14): 1818–1892.
- Duda-Chodak, A., T. Tarko, P. Satora in P. Sroka. 2015. »Interaction of Dietary Compounds, Especially Polyphenols, with the Intestinal Microbiota: A Review.« *European Journal of Nutrition* 54 (3): 325–341.
- Dufour, C., in O. Dangles. 2005. »Flavonoid-Serum Albumin Complexation: Determination of Binding Constants and Binding Sites by Fluorescence Spectroscopy.« *Biochimica et Biophysica Acta* 1721 (1–3): 164–173.
- Escudero, L. B., C. M. Fusari, J. C. Altamirano, A. B. Camargo in R. G. Wuilloud. 2014. »Stability of Iron-Quercetin Complexes in Synthetic Wine Under *In Vitro* Digestion Conditions.« *Journal of Food Science* 79 (10): C1933–C1938.
- Estudante, M., J. G. Morais, G. Soveral in L. Z. Benet. 2013. »Intestinal Drug Transporters: An Overview.« *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 (10): 1340–1356.

- Farah, A., M. Monteiro, C. M. Donangelo in S. Lafay. 2008. »Chlorogenic Acids from Green Coffee Extract Are Highly Bioavailable in Humans.« *Journal of Nutrition* 138 (12): 2309–2315.
- Feng, D., L. Ohlsson in R. D. Duan. 2010. »Curcumin Inhibits Cholesterol Uptake in Caco-2 Cells by Down-Regulation of NPC1L1 Expression.« *Lipids in Health and Disease* 9:40.
- Garza, A. L. de la, F. I. Milagro, N. Boque, J. Campión in J. A. Martínez. 2011. »Natural Inhibitors of Pancreatic Lipase as New Players in Obesity Treatment.« *Planta Medica* 77 (8): 773–85.
- Garza, A. L. de la, U. Etxeberria, M. P. Lostao idr. 2013. »Helichrysum and Grapefruit Extracts Inhibit Carbohydrate Digestion and Absorption, Improving Postprandial Glucose Levels and Hyperinsulinemia in Rats.« *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61 (49): 12012–12019.
- Goncalves, A., S. Roi, M. Nowicki idr. 2015. »Fat-Soluble Vitamin Intestinal Absorption: Absorption Sites in the Intestine and Interactions for Absorption.« *Food Chemistry* 172:155–160.
- Gonçalves, S., E. Moreira, C. Grosso, P. B. Andrade, P. Valentão in A. Romano. 2017. »Phenolic Profile, Antioxidant Activity and Enzyme Inhibitory Activities of Extracts from Aromatic Plants Used in Mediterranean Diet.« *Journal of Food Science and Technology* 54 (1): 219–227.
- Goto, T., M. Horita, H. Nagai idr. 2012. »Tiliroside, a Glycosidic Flavonoid, Inhibits Carbohydrate Digestion and Glucose Absorption in the Gastro-intestinal Tract.« *Molecular Nutrition Food Research* 56 (3): 435–445.
- Guerreiro Pereira, C., L. Barreira, S. Bitttebier idr. 2017. »Chemical Profiling of Infusions and Decoctions of *Helichrysum italicum* subsp. *picardii* by UHPLC-PDA-MS and *in vitro* Biological Activities Comparatively with Green Tea (*Camellia sinensis*) and Rooibos Tisane (*Aspalathus linearis*).« *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 145 (11): 593–603.
- Guri, A., S. Haratifar in M. Corredig. 2014. »Bioefficacy of Tea Catechins Associated with Milk Caseins Tested Using Different *in vitro* Digestion Models.« *Food Digestion* 5 (1–3): 8–18.
- Ikeda, I., T. Yamahira, M. Kato in A. Ishikawa. 2010. »Black-Tea Polyphenols Decrease Micellar Solubility of Cholesterol *in vitro* and Intestinal Absorption of Cholesterol in Rats.« *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (15): 8591–8595.
- Iwanaga, T., K. Takebe, I. Kato, S. Karaki in A. Kuwahara. 2006. »Cellular Expression of Monocarboxylate Transporters (MCT) in the Digestive Tract of the Mouse, Rat, and Humans, with Special Reference to slc5a8.« *Biomedical Research* 27 (5): 243–254.

- Karača, S., K. Trifkovic A. Bušić idr. 2018. »The Functional Potential of Immortelle (*Helichrysum italicum*) Based Edible Films Reinforced with Proteins and Hydrogel Particles.« *LWT* 99:387–395.
- Kim, B., Y. Park, C. J. Wegner, B. W. Bolling in J. Lee. 2013. »Polyphenol-Rich Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) Extract Regulates the Expression of Genes Critical for Intestinal Cholesterol Flux in Caco-2 Cells.« *Journal of Nutritional Biochemistry* 24 (9): 1564–1570.
- Kimura, Y., H. Ito, R. Ohnishi in T. Hatano. 2010. »Inhibitory Effects of Polyphenols on Human Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity.« *Food and Chemical Toxicology* 48 (1): 429–435.
- Kobayashi, S., M. Shinohara, T. Nagai in Y. Konishi. 2013. »Transport Mechanisms for Soy Isoflavones and Microbial Metabolites Dihydrogenistein and Dihydrodaidzein Across Monolayers and Membranes.« *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 77 (11): 2210–2217.
- Konic Ristic, A., P. Kroon in M. Glibetic. 2015. »Modulation of Platelet Function with Dietary Polyphenols: A Promising Strategy in the Prevention of Cardiovascular Disease.« *Agro Food Industry Hi-Tech* 26:15–18.
- Konishi, Y., Y. Hitomi in E. Yoshioka. 2004. »Intestinal Absorption of P-Coumaric and Gallic Acids in Rats After Oral Administration.« *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52 (9): 2527–2532.
- Korir, M. W., F. N. Wachira, J. K. Wanyoko, R. M. Ngure in R. Khalid. 2014. »The Fortification of Tea with Sweeteners and Milk and Its Effect on *in vitro* Antioxidant Potential of Tea Product and Glutathione Levels in an Animal Model.« *Food Chemistry* 145:145–153.
- Kramberger, K., S. Kenig, Z. Jenko Pražnikar, N. Kočevar Glavač in D. Barlič-Maganja. 2021. »A Review and Evaluation of the Data Supporting Internal Use of *Helichrysum italicum*.« *Plants* 10 (8): 1738.
- Lafay, S., A. Gil-Izquierdo, C. Manach, C. Morand, C. Besson in A. Scalbert. 2006. »Chlorogenic Acid Is Absorbed in Its Intact Form in the Stomach of Rats.« *Journal of Nutrition* 136 (5): 1192–1197.
- Lesser, S., R. Cermak in S. Wolfram. 2004. »Bioavailability of Quercetin in Pigs Is Influenced by the Dietary Fat Content.« *Journal of Nutrition* 134 (6): 1508–11.
- Li, Y., F. Q. Lu, Y. Feng, Z. D. He in X. L. Wu. 2016. »Binding Interaction Between (–)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) of Green Tea and Pepsin.« *Acta Alimentaria* 45:129–140.
- Li, Z., H. Jiang, C. Xu in L. Gu. 2015. »A Review: Using Nanoparticles to Enhance Absorption and Bioavailability of Phenolic Phytochemicals.« *Food Hydrocolloids* 43:153–164.

- Lingua, M. S., D. A. Wunderlin in M. V. Baroni. 2018. »Effect of Simulated Digestion on the Phenolic Components of Red Grapes and Their Corresponding Wines.« *Journal of Functional Foods* 44:86–94.
- Lippolis, T., M. Cofano, G. R. Caponio, V. De Nunzio in M. Notarnicola. 2023. »Bioaccessibility and Bioavailability of Diet Polyphenols and Their Modulation of Gut Microbiota.« *International Journal of Molecule Sciences* 24 (4): 3813.
- Ludwig, I. A., M. Paz de Peña, C. Concepción in C. Alan. 2013. »Catabolism of Coffee Chlorogenic Acids by Human Colonic Microbiota.« *Biofactors* 39 (6): 623–632.
- Manach, C., G. Williamson, C. Morand, A. Scalbert in C. Rémésy. 2005. »Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans: I. Review of 97 Bioavailability Studies.« *American Journal of Clinical Nutrition* 81 (1): 230S–242S.
- Marín, L., E. M. Miguélez, C. J. Villar in F. Lombó. 2015. »Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties.« *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2015/905215>.
- Martel, F., R. Monteiro in C. Calhau. 2010. »Effect of Polyphenols on the Intestinal and Placental Transport of Some Bioactive Compounds.« *Nutrition Research Reviews* 23 (1): 47–64.
- Matsson, P., in C. A. Bergström. 2015. »Computational Modeling to Predict the Functions and Impact of Drug Transporters.« *In Silico Pharmacology* 3 (1): 8.
- McClements, D. J., in H. Xiao. 2012. »Potential Biological Fate of Ingested Nanoemulsions: Influence of Particle Characteristics.« *Food Function* 3 (3): 202–220.
- Miranda, L., H. Deußer in D. Evers. 2013. »The Impact of *in vitro* Digestion on Bioaccessibility of Polyphenols from Potatoes and Sweet Potatoes and Their Influence on Iron Absorption by Human Intestinal Cells.« *Food Function* 4 (11): 1595–1601.
- Monteiro, M., A. Farah, D. Perrone, L. C. Trugo in C. Donangelo. 2007. »Chlorogenic Acid Compounds from Coffee are Differentially Absorbed and Metabolized in Humans.« *Journal of Nutrition* 137 (10): 2196–2201.
- Monteiro, R., in I. Azevedo. 2010. »Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome.« *Mediators of Inflammation*. <https://doi.org/10.1155/2010/289645>.
- Nait Chabane, M., A. Al Ahmad, J. Peluso, C. D. Muller in G. Ubeaud. 2009. »Quercetin and Naringenin Transport Across Human Intestinal Caco-2 Cells.« *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61 (11): 1473–1483.

- Ogino, Y., K. Osada, S. Nakamura, Y. Ohta, T. Kanda in M. Sugano. 2007. »Absorption of Dietary Cholesterol Oxidation Products and Their Downstream Metabolic Effects Are Reduced by Dietary Apple Polyphenols.« *Lipids* 42 (2): 151–161.
- Pinelo, M., A. Arnous in A. S. Meyer. 2006. »Upgrading of Grape Skins: Significance of Plant Cell-Wall Structural Components and Extraction Techniques for Phenol Release.« *Trends in Food Science and Technology* 17 (11): 579–590.
- Raghavendra, M. P., P. R. Kumar in V. Prakash. 2007. »Mechanism of Inhibition of Rice Bran Lipase by Polyphenols: A Case Study with Chlorogenic Acid and Caffeic Acid.« *Journal of Food Science* 72 (8): E412–9.
- Ramdath, D. D., E. Padhi, A. Hawke, T. Sivaramalingam in R. Tsao. 2014. »The Glycemic Index of Pigmented Potatoes is Related to Their Polyphenol Content.« *Food and Function* 5 (5): 909–915.
- Ramirez, G., A. Zamilpa, M. Zavala, J. Perez, D. Morales in J. Tortoriello. 2016. »Chrysoeriol and Other Polyphenols from Tecoma Stans with Lipase Inhibitory Activity.« *Journal of Ethnopharmacology* 185. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.014>.
- Rosa, A., F. Pollastro, A. Atzeri idr. 2011. »Protective Role of Arzanol Against Lipid Peroxidation in Biological Systems.« *Chemistry and Physics of Lipids* 164 (1): 24–32.
- Scalbert, A., in G. Williamson. 2000. »Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols.« *Journal of Nutrition* 130 (8): 2073S–85S.
- Serrelli, G., in M. Deiana. 2019. »In vivo Formed Metabolites of Polyphenols and Their Biological Efficacy.« *Food and Function* 10 (11): 6999–7021.
- Shimada, T., H. Yamazaki, M. Mimura, Y. Inui in F. P. Guengerich. 1994. »Interindividual Variations in Human Liver Cytochrome P-450 Enzymes Involved in the Oxidation of Drugs, Carcinogens and Toxic Chemicals: Studies with Liver Microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians.« *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 270 (1): 414–423.
- Shivashankara, K., in S. Acharya. 2010. »Bioavailability of Dietary Polyphenols and the Cardiovascular Diseases.« *Open Nutraceuticals Journal* 3:227–241.
- Shodehinde, S. A., A. O. Ademiluyi, G. Oboh in A. A. Akindahunsi. 2015. »Contribution of Musa Paradisiaca in the Inhibition of α -Amylase, α -Glucosidase and Angiotensin-I Converting Enzyme in Streptozotocin Induced Rats.« *Life Sciences* 133 (2): 8–14.
- Stalmach, A., H. Steiling, G. Williamson in A. Crozier. 2010. »Bioavailability of Chlorogenic Acids Following Acute Ingestion of Coffee by Humans with an Ileostomy.« *Archives of Biochemistry and Biophysics* 501 (1): 98–105.

- Stojadinovic, M., J. Radosavljevic, J. Ognjenovic idr. 2013. »Binding Affinity Between Dietary Polyphenols and β -Lactoglobulin Negatively Correlates with the Protein Susceptibility to Digestion and Total Antioxidant Activity of Complexes Formed.« *Food Chemistry* 136 (3–4): 1263–1671.
- Teng, H., in L. Chen. 2019. »Polyphenols and Bioavailability: An Update.« *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (13): 2040–2051.
- Ulvestad, M., I. B. Skottheim, G. S. Jakobsen idr. 2013. »Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 Expression in Liver and Intestine on Interpatient Pharmacokinetic Variability of Atorvastatin in Obese Subjects.« *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 93 (3): 275–282.
- Velderrain-Rodríguez, G. R., H. Palafox-Carlos, A. Wall-Medrano idr. 2014. »Phenolic Compounds: Their Journey After Intake.« *Food and Function* 5 (2): 189–197.
- Veras, K. S., F. N. S. Fachel, B. V. de Araújo, H. F. Teixeira in L. S. Koester. 2022. »Oral Pharmacokinetics of Hydroxycinnamic Acids: An Updated Review.« *Pharmaceutics* 14 (12): 2663.
- Vissiennon, C., K. Nieber, O. Kelber in V. Butterweck. 2012. »Route of Administration Determines the Anxiolytic Activity of the Flavonols Kaempferol, Quercetin and Myricetin: Are They Prodrugs?« *Journal of Nutritional Biochemistry* 23 (7): 733–740.
- Xu, W., R. Shao in J. Xiao. 2016. »Is There Consistency Between the Binding Affinity and Inhibitory Potential of Natural Polyphenols as α -Amylase Inhibitors?« *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 56 (10): 1630–1639.
- Ye, Jianhui, F. Fan, X.-Q. Xu in Y.-R. Liang. 2013. »Interactions of Black and Green Tea Polyphenols with Whole Milk.« *Food Research International* 53 (1): 449–455.
- Yuda, N., M. Tanaka, M. Suzuki, Y. Asano, H. Ochi in K. Iwatsuki. 2012. »Polyphenols Extracted from Black Tea (*Camellia sinensis*) Residue by Hot-Compressed Water and Their Inhibitory Effect on Pancreatic Lipase *in vitro*.« *Journal of Food Science* 77 (12): H254– H261.