

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOLOGIE A FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

DIPLOMOVÁ PRÁCA

ZDROJE ELLAGOTANÍNŮ A ICH VPLYV NA LŮDESKÝ ORGANIZMUS



Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Tomáš Siatka, CSc.

Vedúci katedry: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2022

Zuzana Lazarová

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri pracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové, 2022

Zuzana Lazarová

Podakovanie

Touto cestou sa chcem úprimne poďakovať zosnulej doc. Ing. Kateřině Macákovej, Ph.D., ktorá mi venovala jej vzácny čas. Moje poďakovanie ďalej patrí doc. PharmDr. Tomášovi Siatkovi, CSc. za jeho cenné rady, odbornú pomoc, pripomienky a odporúčania. V neposlednom rade sa chcem poďakovať svojej rodine, a to konkrétne svojmu drahému bratovi, švagrinej, rodičom a priateľovi, za podporu, ktorú som od nich dostala.

Táto práca bola spracovaná za podpory Špecifického vysokoškolského výskumu SVV 260 550.

Obsah

1.	ÚVOD.....	11
2.	CIELE PRÁCE.....	13
3.	ZDROJE ELLAGOTANÍNŮV.....	14
3.1	Anacardiaceae – obličkovcovité.....	16
3.2	Betulaceae – brezovité.....	16
3.3	Combretaceae – uzlencovité.....	16
3.4	Elaeagnaceae – hlošinovité.....	17
3.5	Geraniaceae – pakostovité.....	17
3.6	Juglandaceae – orechovité.....	17
3.7	Lythraceae – vrbicovité.....	18
3.8	Myrtaceae – myrtovité.....	20
3.9	Onagraceae – pupalkovité.....	21
3.10	Rosaceae - ružovité.....	21
3.11	Theaceae – čajovníkovité.....	22
3.12	Vitaceae – viničovité.....	23
3.13	Ďalšie čeľade.....	23
4.	BIODOSTUPNOSŤ A METABOLIZMUS ELLAGOTANÍNŮV.....	27
4.1	Biosyntéza ellagotanínov.....	27
4.2	Metabolizmus ellagotanínov.....	29
4.3	Biodostupnosť ellagotanínov.....	32
4.4	Eliminácia ellagotanínov.....	33
5.	VPLYV ELLAGOTANÍNŮV NA ĽUDSKÝ ORGANIZMUS.....	35

5.1	Kardiovaskulárny systém	36
5.2	Diabetes mellitus	39
5.3	Antikancerogénne účinky.....	41
5.3.1	Kolorektálny karcinóm	41
5.3.2	Malígný nádor prostaty.....	42
5.3.3	Malígný nádor prsníka	43
5.3.4	Ďalšie typy malígnych nádorov.....	44
5.4	Antimikrobiálne a antiparazitárne účinky	44
5.5	Gastrointestinálny systém.....	46
5.6	Centrálny nervový systém.....	47
5.7	Muskuloskeletálny systém	47
5.8	Pohlavný systém	48
5.9	Osteoporóza	50
5.10	Benígna hyperplázia prostaty	51
5.11	Ústna dutina a zuby.....	51
6.	VPLYV ELLAGOTANÍNŮV NA ĽUDSKÝ ORGANIZMUS – PREHLADOVÉ TABUĽKY.....	53
7.	ZÁVER	68
8.	POUŽITÉ ZDROJE	71
9.	ABSTRAKT	86
10.	ABSTRACT	87

Zoznam obrázkov

Obrázok 1 – Biosyntéza β -glukogallínu a β -PGG.	14
Obrázok 2 – Vznik gallotanínov.	15
Obrázok 3 – Vznik ellagotanínov.	15
Obrázok 4 – Hydrolýza ellagotanínov a laktonizácia kyseliny ellagovej.	15
Obrázok 5 – Chemická štruktúra dilaktónu kyseliny valónovej.	18
Obrázok 6 – Chemická štruktúra punikalagínu.	20
Obrázok 7 – α -oxidácia kyseliny 3,4,5-trihydroxyškoricovej.	27
Obrázok 8 – Hydroxylácia kyseliny protokatechovej.	27
Obrázok 9 – Šikimátová biosyntetická cesta.	28
Obrázok 10 – Vznik urolitínov C, A a B.	30
Obrázok 11 – Prehľad farmakokinetiky ellagotanínov.	33
Obrázok 12 – Graf s údajmi o príčine úmrtia v ČR v roku 2020.	36
Obrázok 13 – Štrukturálna podobnosť medzi molekulou estradiolu a urolitínmi.	49

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 – Prehľad ellagotanínov obsiahnutých v <i>Punica granatum</i> L.....	19
Tabuľka 2 – Porovnanie množstva ellagotanínov v potravinách, ktoré môžu významne ovplyvňovať príjem ellagotanínov v populácii.....	25
Tabuľka 3 – Prehľad ľudských metabotypov.	31
Tabuľka 4 – Rozdiely v zastúpení rôznych metabotypov u jedincov s normálnou váhou a nadváhou až obezitou.....	31
Tabuľka 5 – Biologické poločasy.....	34
Tabuľka 6 – Fytoestrogény a ich metabolity.....	48
Tabuľka 7 – Prehľad klinických skúšok – kardiovaskulárny systém.	53
Tabuľka 8 – Prehľad klinických skúšok – diabetes mellitus.	54
Tabuľka 9 – Prehľad klinických skúšok – kolorektálny karcinóm.	56
Tabuľka 10 – Prehľad klinických skúšok – zhubné nádory prostaty.....	58
Tabuľka 11 – Prehľad klinických štúdií – zhubné nádory prsníka.	60
Tabuľka 12 – Prehľad klinických skúšok – gastrointestinálny trakt.	61
Tabuľka 13 – Prehľad klinických skúšok – centrálny nervový systém.	63
Tabuľka 14 – Prehľad klinických skúšok – muskuloskeletálny systém.	64
Tabuľka 15 – Prehľad klinických skúšok – pohlavný systém.....	65
Tabuľka 16 – Prehľad klinických skúšok – benígna hyperplázia prostaty.....	65
Tabuľka 17 – Prehľad klinických skúšok – ústna dutina a zuby.	66

(Prehľadové tabuľky ku klinickým skúškam – 7 až 17 – sa nachádzajú v samostatnej kapitole – 6. Vplyv ellagotanínov na ľudský organizmus – prehľadové tabuľky)

Zoznam skratiek

β-PGG	β-1,2,3,4,6-pentagalloyl-D-glukóza
3-DHCHK	3-dehydrochinová kyselina
3-DHŠK	3-dehydrošikimová kyselina
AS	aktívny dohľad (active surveillance)
Bcl-2	B-cell lymphoma-2
Bcl-XL	B-cell lymphoma-extra large
BCR	biochemicky recidivujúca rakovina prostaty (Biochemically Recurrent Prostate Cancer)
BHP	benígna hyperplázia prostaty
BMI	index telesnej hmotnosti (Body Mass Index)
CRC	kolorektálny karcinóm
CRPC	kastračne rezistentná rakovina prostaty (Castration Resistant Prostate Cancer)
DAHP	3-deoxy-D-arabino-heptulosonová kyselina 7-fosfát
DHHDP	dehydrohexahydrodifenoylová skupina
DM II	Diabetes mellitus 2. typu
E4P	D-erythróza-4-fosfát
EBM	medicína založená na dôkazoch (Evidence Based Medicine)
EK	ellagová kyselina
ET	ellagotaníny
FMD	ultrazvukové hodnotenie od endotelu závislej dilatácie (flow-mediated dilatation)
FOS	fruktooligosacharidy
GK	gallová kyselina
HDL	lipoproteíny s vysokou hustotou (high density lipoproteins)
HHDP	hexahydroxydifenová kyselina

HIF-1α	hypoxiou indukovateľný faktor-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α)
HPLC	vysokoučinná kvapalinová chromatografia
HUVEC	endotelové bunky ľudskej pupočníkovej žily (Human Umbilical Vein Endothelial Cells)
IPSS	medzinárodné skóre prostatických symptómov (International Prostate Symptom Score)
LAPC4	ľudské bunky rakoviny prostaty (Los Angeles Prostate Cancer-4)
LDL	nízkodenzitné lipoproteíny (low density lipoproteins)
LNCaP	bunky karcinómu prostaty (Lymph Node Carcinoma of the Prostate)
MMP-2	matrixová metaloproteináza 2
MMP-9	matrixová metaloproteináza 9
oGTT	orálny glukózový tolerančný test
PC-3	bunková línia iniciovaná z kostnej metastázy prostaty IV. stupňa
PEP	fosfoenolpyruvát
PNT1A	netumorogénna imortalizovaná bunková línia ľudskej prostaty
POMx	extrakt z granátového jablka so štandardizovaným obsahom ellagotanínov
PON1	enzým sérová paraoxonáza a arylesteráza 1
PreDM-IR	prediabetes a inzulínová rezistencia
PSA	prostatický špecifický antigén (Prostate Specific Antigen)
PSADT	PSA doubling time – počet mesiacov, za ktoré by sa PSA zdvojnásobilo
PUQE-24	24-hour pregnancy unique quantification of emesis scale
RANKL	receptorový aktivátor jadrového faktora kappa-B ligandu
SARS-CoV-2	koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm
SCID	závažné kombinované imunodeficiencie (Severe Combined Immunodeficiency Disease)
SERM	selektívne modulátory estrogénových receptorov (selective estrogen receptor modulators)

SF-36	Krátky formulár 36 dotazníka kvality života (The Short Form 36 Health Survey Questionnaire)
ŠK	šikimová kyselina
TAG	triacylglyceroly
UDP-glukóza	uridíndifosfát glukóza
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor)
WPJ	šťava z granátového jablka (Wonderful variety pomegranate juice)
WPOMxl	polyfenolový extrakt z granátového jablka
WW	bdelé čakanie (watchful waiting)
ZN	zhubné nádory

1. Úvod

Predmetom tejto diplomovej práce je spracovať informácie a nadobudnúť poznatky o zdrojoch ellagotanínov v rastlinách so zreteľom na potraviny a liečivé rastliny. V diplomovej práci je rozobraná biodostupnosť, metabolizmus týchto látok v ľudskom organizme a vplyv na ľudský organizmus so zameraním na klinické štúdie.

Ellagotaníny sú sekundárne metabolity rastlín a jedna z hlavných tried polyfenolových prírodných produktov. Patria do skupiny hydrolyzovateľných trieslovín a ich hydrolyzou sa uvoľňuje kyselina ellagová, ktorá sa črevnou mikrobiotou metabolizuje na biologicky dostupnejšie urolitíny. [1, 2] Triesloviny sú organické látky rastlinného pôvodu, ktoré vo svojej chemickej štruktúre obsahujú hojný počet hydroxylových funkčných skupín, a preto ich označujeme ako polyfenoly. Táto skupina látok sa rozdeľuje do dvoch skupín na hydrolyzovateľné a kondenzované triesloviny. Hydrolyzovateľné triesloviny sa ďalej rozdeľujú na gallotaníny a ellagotaníny, pomenované podľa kyseliny gallovej a kyseliny ellagovej. [3]

Sekundárne metabolity sú prítomné vo všetkých vyšších rastlinách a ich význam pre rastlinu je komplexný. [4] Ellagotaníny sa vyskytujú v liečivých rastlinách a v bežne dostupných potravinách, najmä v bobuľovitom ovocí a orechoch. [2, 5] Medzi potraviny, v ktorých sa ellagotaníny vyskytujú vo významnom množstve patria maliny, černice, arktické černice, moruše, jahody, granátové jablko, hrozno, vlašské orechy a alkohol, ktorý zraje v dubových sudoch. [2, 6] Vysoký obsah ellagotanínov sa nachádza v čeľadiach Elaeagnaceae, Fagaceae, Geraniaceae, Lythraceae, Onagraceae a Rosaceae. [5]

Ellagotaníny tvoria skupinu štruktúrne rozmanitých látok, pre ktoré je spoločná prítomnosť hexahydroxydifenovej skupiny. Premena na kyselinu ellagovú nastáva hydrolytickým uvoľňovaním esterových skupín hexahydroxydifenovej kyseliny. [7] Malé množstvo kyseliny ellagovej môže byť absorbované v žalúdku. Ellagotaníny však v gastrointestinálnom trakte nie sú absorbované a musia byť metabolizované na dostupnejšie metabolity. Jedná sa o 6H-dibenzo[*b,d*]pyrán-6-ónové deriváty, hlavne urolitín A a urolitín B. V populácii existujú silné interindividuálne rozdiely v mikrobiálnej premene ellagotanínov. [8] Na základe produktov metabolizmu črevnej mikrobioty sa definoval metabotyp A, metabotyp B a metabotyp 0. [9]

Rastlinné metabolity majú potenciál liečiť ľudské choroby a aj v dnešnej dobe je vysoký záujem o zdroj nových biologicky aktívnych molekúl z tejto oblasti, keďže rastliny predstavujú veľkú kapacitu pre rôznorodé chemické látky. [4] Ellagotaníny majú komplexné účinky na ľudské zdravie, ktoré by sa mohli uplatniť okrem iného pri ochoreniach kardiovaskulárneho

systemu, diabetes mellitus, onkologických ochoreniach, ochoreniach centrálného nervového systému, gastrointestinálneho systému, muskuloskeletálneho systému, endokrinných ochoreniach a ochoreniach ústnej dutiny. [10]

2. Ciele práce

Cieľom tejto diplomovej práce je spracovanie dostupných informácií o zdrojoch ellagotanínov s dôrazom na potraviny a liečivé rastliny, ich biodostupnosti, metabolizme v ľudskom organizme a farmakologických účinkoch ellagotanínov na ľudský organizmus, s účelom vytvorenia literárnej rešerše obsahujúcej poznatky vplyvu ellagotanínov na pacientov s rozličnými ochoreniami. Čiastkovým cieľom práce je vykonanie kategorizácie skúmaných ochorení podľa typu ochorenia a nadobudnutie poznatkov o účinkoch ellagotanínov na základe výsledkov uskutočnených klinických štúdií.

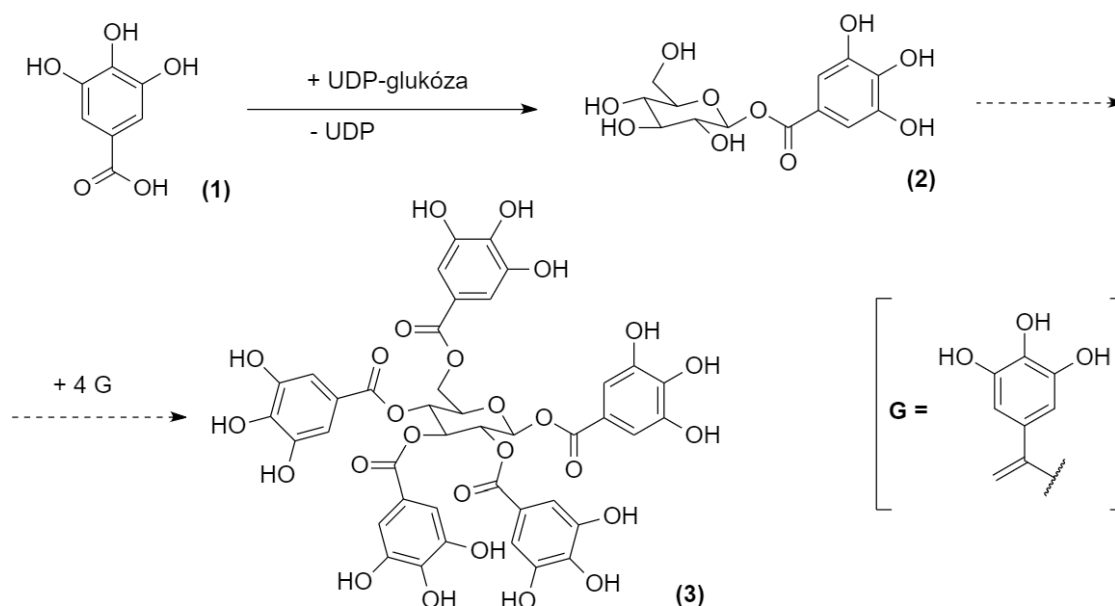
3. Zdroje ellagotanínov

Výskyt ellagotanínov v bežnej strave je pomerne limitovaný. Nachádzajú sa hlavne v bobuľovitom ovocí a orechoch. Ďalším zdrojom ellagotanínov sú liečivé rastliny. Vysoký obsah ellagotanínov sa nachádza v čeľadiach Elaeagnaceae, Fagaceae, Geraniaceae, Lythraceae, Onagraceae a v niektorých druhoch čeľade Rosaceae. Ďalšie druhy čeľade Rosaceae majú stredný obsah ellagotanínov. [2, 5]

Nie je známe aký obsah ellagotanínov skonzumuje človek za jeden deň, ale odhaduje sa, že toto množstvo nepresiahne 5 mg/deň. [11] V závere kapitoly sa nachádza tabuľka, ktorá porovnáva množstvo ellagotanínov v bežne dostupných potravinách – *Tabuľka 2*.

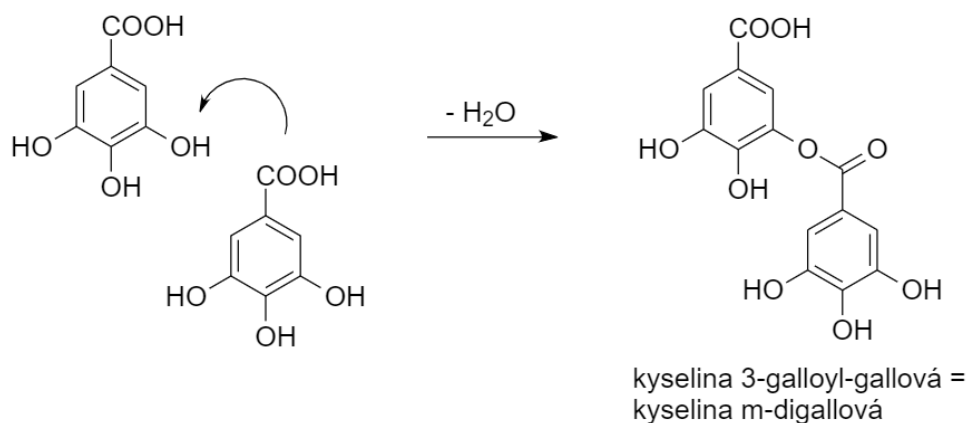
Ellagotaníny sú sekundárne metabolity rastlín. V rastlinách sa vyskytujú ako estery kyseliny hexahydroxydifenovej (HHDP) a monosacharidu, ktorým je najčastejšie glukóza. Po hydrolýze ellagotanínov vzniká kyselina ellagová. Voľná kyselina ellagová môže byť v rastlinách spolu s ellagotanínmi prítomná v minoritnom množstve. [2, 5]

Dôležitú úlohu v biosyntéze ellagotanínov zastáva kyselina gallová. Jej konečným produktom metabolizmu sú okrem ellagotanínov, taktiež gallotaníny, ktoré predstavujú ďalšiu skupinu hydrolyzovateľných trieslovín. V prvých krokoch je biosyntéza ellagotanínov a gallotanínov zhodná – *Obrázok 1*. Dochádza k reakcii medzi UDP-glukózou a kyselinou gallovou (1), pričom vzniká β -glukogallín (2). Biosyntéza pokračuje postupným naviazaním zvyškov kyseliny gallovej na voľné hydroxylové skupiny na centrálnom jadre zo sacharidu. Tieto reakcie vedú k tvorbe β -1,2,3,4,6-pentagalloyl-D-glukózy (β -PGG) (3). β -PGG predstavuje spoločný prekurzor pre ellagotaníny a gallotaníny. [12]

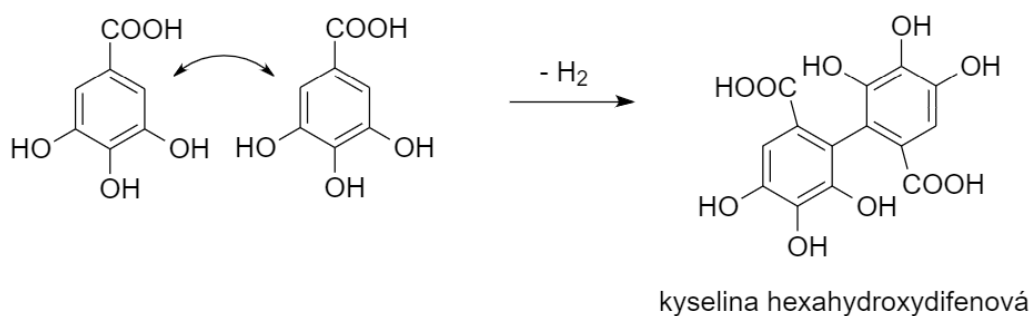


Obrázok 1 – Biosyntéza β -glukogallínu a β -PGG.

Zapojením kyseliny gallovej depsidickým spojením vznikajú gallotaníny – *Obrázok 2*, a spojením kyseliny gallovej C-C väzbou vznikajú ellagotaníny – *Obrázok 3*. [3]

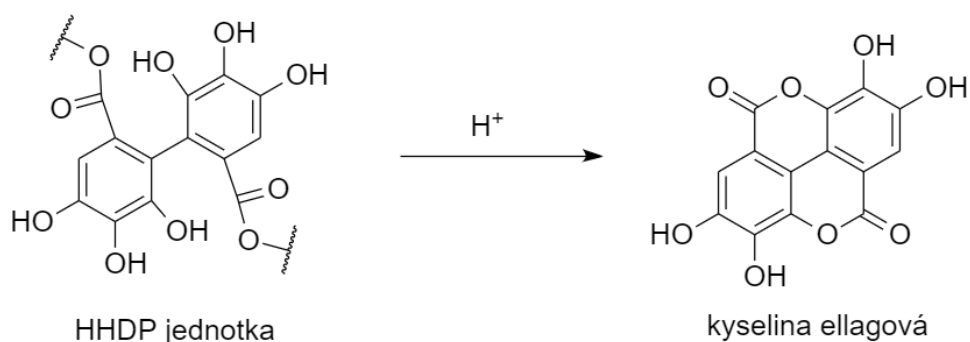


Obrázok 2 – Vznik gallotanínov.



Obrázok 3 – Vznik ellagotanínov.

Hydrolytické uvoľňovanie esterových skupín HHDP vedie k premene na kyselinu ellagovú, po ktorej sú tieto prírodné produkty pomenované – *Obrázok 4*. [12]



Obrázok 4 – Hydrolýza ellagotanínov a laktonizácia kyseliny ellagovej.

Do súčasnosti bolo identifikovaných viac ako 1000 rôznych látok zo skupiny ellagotanínov. Za túto skutočnosť vďačia ET veľkej štruktúrálnej diverzite. HHDP je pre ellagotaníny charakteristická štruktúra a podľa počtu jej jednotiek v molekule rozlišujeme

monoméne a oligoméne ET. V skupine oligoménych ellagotanínov sa nachádzajú diméne až tetraméne zlúčeniny. Ďalšiu skupinu tvoria komplexné ET. [12, 13]

V rastlinách sa polyfenoly podieľajú na rôznych funkciách. Zabezpečujú ochranu pred mikrobiálnymi patogénmi a byľinožravcami, ochraňujú rastlinu pred slnečným žiarením a majú vplyv na reprodukciu, výživu a rast prostredníctvom interakcií s inými organizmami. [14]

3.1 Anacardiaceae – obličkovcovité

Obličkovec západný (*Anacardium occidentale* L.) obsahuje ET v jeho jedlých naškách, ktoré sú známe pod názvom kešu. Mangovník indický (*Mangifera indica* L.) obsahuje ET vo svojom plode – mangu. Pistácia pravá (*Pistacia vera* L.) má obsah ET dokázaný v pistáciách, ktoré predstavujú jej plody. [11] Tropické ovocie mombín žltý (*Spondias mombin* L.) obsahuje vo svojej stonke a listoch ellagotanín geraniín. [15]

3.2 Betulaceae – brezovité

Listy jelše lepkavej (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) obsahujú malé množstvo ellagotanínov v rozmedzí 11–30 mg/g surového extraktu. Medzi hlavné ellagotaníny patrí pedunkulagín, potentillín (kasuariktín), tellimagrandín I a tellimagrandín II. V šiškách tejto rastliny bol objavený nový ellagotanín glutinoín spolu s pedukulagínom a prexoxínom D. [5, 16] Jelša sivá (*Alnus incana* (L.) Moench) obsahuje vo svojich listoch menšie množstvo ellagotanínov ako jelša lepkavá (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.). Obsah ellagotanínov sa pohybuje v rozmedzí 1–10 mg/g surového extraktu. Medzi hlavne sa vyskytujúce ellagotaníny patrí pedunkulagín, kasuariktín, stachyurín a kasuarinín. [5] Listy brezy trpasličej (*Betula nana* L.) obsahujú malé množstvo ellagotanínov, a to 11–30 mg/g surového extraktu. Hlavné ellagotaníny predstavujú pedunkulagín, kasuariktín, tellimagrandín I a tellimagrandín II. [5] Listy brezy previsutej (*Betula pendula* Roth) obsahujú malé množstvo ellagotanínov – 1–10 mg/g surového extraktu. Medzi hlavné ellagotaníny patrí pedunkulagín, tellimagrandín I a tellimagrandín II. [5] Podobne ako breza previsnutá (*Betula pendula* Roth) aj listy brezy plstnatej (*Betula pubescens* Ehrh.) majú obsah ellagotanínov v rozmedzí 1–10 mg/g surového extraktu a ich hlavné ellagotaníny sú totožné. [5] V liste liesky obyčajnej (*Corylus avellana* L.) sa našli iba stopové množstvá ellagotanínov. Konkrétne stopy pedunkulagínu, kasuariktínu (potentillínu), kasuarinínu (stachyurínu), tellimagrandínu I a tellimagrandín II. [5]

3.3 Combretaceae – uzlencovité

Medzi hlavné ellagotaníny vrcholiaka myrobalanového (*Terminalia chebula* Retz.) patrí punikalagín, kasuarinín, korilagín, terchebulín a terchebín. Ďalšie dôležité ET sú kyselina chebulinová a kyselina chebulagová. [13, 17] Punikalagín obsahujú aj ďalšie druhy z čeľade

Combretaceae, napríklad *Terminalia catappa* L. a *Terminalia myriocarpa* Van Heurck & Müll. Arg. [18]

3.4 Elaeagnaceae – hlošínovité

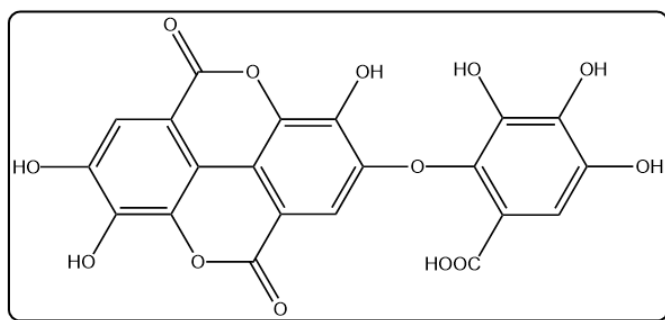
Listy *Hippophaë rhamnoides* L. (rakytník rešetliakový) obsahujú hlavne ET stachyurín, kasuariktín, hippophaenín B a kasuarinín. Obsah ellagotanínov je vyšší ako 90 mg/g surového extraktu. V plode rakytníku sa nachádza len malé množstvo ellagotanínov. Medzi ďalšie rastliny z čeľade Elaeagnaceae, ktoré obsahujú ET patrí, napríklad *Elaeagnus spp.* L. a *Shepherdia spp.* Nutt. [2, 5] *Elaeagnus umbellata* Thunb. (hlošina okolíkatá) obsahuje elaeagnatíny A až G, hippophaenín A, tellimagrandín I a striktinín. [19] *Shepherdia argentea* (Pursh) Nutt. (šeferdia strieborná) obsahuje vo svojich listoch hippophaenín A, shephagenín A a shephagenín B. [19, 20]

3.5 Geraniaceae – pakostovité

Ellagotaníny z listu pakostu lúčneho (*Geranium pratense* L.) a pakostu lesného (*Geranium sylvaticum* L.) predstavujú hlavne geraniín a askorgeraniín (elaekarpusín). V molekule geraniínu sa nachádza galloylová, HHDP a dehydrohexahydrodifenyolová (DHHDP) skupina, ktoré sú esterovo viazané na molekulu glukózy. DHHDP skupina je zodpovedná za možnosť kondenzácie geraniínu s inými molekulami. Askorgeraniín je produkt kondenzácie kyseliny askorbovej a geraniínu. V rastlinách, v ktorých sa nachádza askorgeraniín sa často vyskytuje aj jeho analóg putranjivaín A. Obsah ET je vysoký a to nad 90 mg/g surového extraktu. [5, 15] Pakost Thunbergov (*Geranium thunbergii* Siebold ex Lindl. & Paxton) má hlavný ellagotanín geraniín a korilagín. Korilagín je možné získať parciálnou hydrolýzou geraniínu. Obsah ET sa pohybuje v rozmedzí 1–10 mg/g. [6, 15, 21] Pelargónia obličkovitá (*Pelargonium reniformis* Curtis) obsahuje vo svojich koreňoch radu ellagotanínov – korilagín, izokorilagín, striktinín, izostriktinín a pelargoniín A až E. [22, 23] Korene pelargónie sidónskej (*Pelargonium sidoides* DC.) obsahujú ellagotanín korilagín. Z drogy *Pelargonii radix* sa vyrába štandardizovaný extrakt EPs 7630, ktorý sa využíva v liečivých prípravkoch. [24]

3.6 Juglandaceae – orechovité

Izoméry pedunkulagín/kasuariín, kyselina ellagová-ramnozid, kyselina dimetylellagová-ramnozid a voľná kyselina ellagová patria medzi hlavné ellagotaníny v pekanových orechoch – plody orechovca pekanového (*Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch) [25] Plod orechu kráľovského (*Juglans regia* L.) – vlašský orech obsahuje z ellagotanínov pedunkulagín, dilaktón kyseliny valónovej, potentillín (kasuariktín) a glanzrín A až C. [7, 26, 27] Polyfenolové zlúčeniny majú v orechoch antioxidačnú úlohu pri ochrane mastných kyselín pred oxidáciou. ET tvoria veľkú časť polyfenolov v orechoch. [28]



Kyselina valónová dilaktón

Obrázok 5 – Chemická štruktúra dilaktónu kyseliny valónovej.

3.7 Lythraceae – vrbicovité

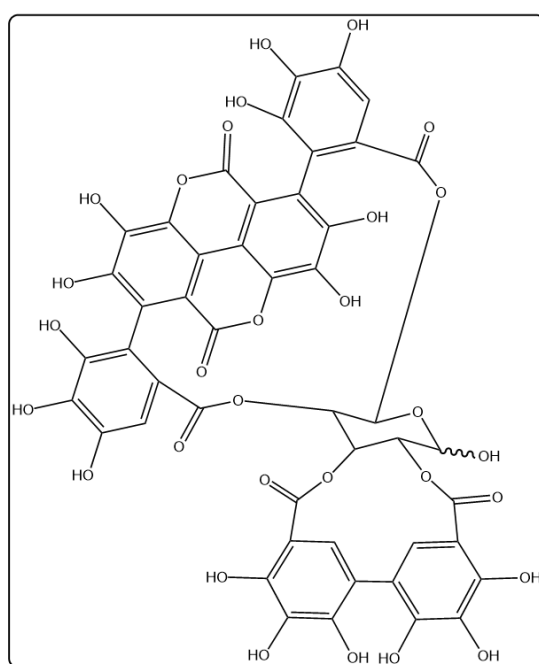
Čeľad' Lythraceae patrí medzi čeľade s vysokým obsahom ellagotanínov. [5] Nadzemné časti kufey yzopolistej (*Cuphea hyssopifolia* Kunth) obsahujú kufiín D₁ a D₂, oenoteín B a woodfordín C. [29] Listy a kvety vrbice vrboľistej (*Lythrum salicaria* L.) majú obsah ellagotanínov nad 90 mg/g surového extraktu. Medzi hlavné ellagotaníny patria diméry salikarinín A, salikarinín B, salikarinín C a monoméry veskalagín a kastalagín. [5] Plody granátovníka púnskeho (*Punica granatum* L.), ktoré sú známe ako granátové jablká, obsahujú hlavný ellagotanín punikalagín – Obrázok 6. Okrem neho obsahujú granátové jablká punikalín, granatín A, granatín B, tellimagrandín I, pedunkulagín, korilagín, voľnú kyselinu ellagovú a kasuariktín. ET sa nachádzajú hlavne v kôre ovocia, mezokarpe a miešku (aril), ktorý obaľuje semeno. Hodnoty punikalagínu, ktoré boli stanovené sa odlišovali na základe konkrétneho genotypu rastliny a pohybovali sa od nízkych (1,6 mg/g) až po vysoké hodnoty (453,6 mg/g). [7, 18, 30] Granátové jablko sa konzumuje ako čerstvé ovocie alebo ako nápoj vo forme šťavy. Pri komerčných metódach spracovania šťavy sa extrahuje signifikantné množstvo ET aj zo šupky ovocia. [31] Pre svoje obsahové látky je granátové jablko potencionálne dobrý kandidát pre použitie v potravinárskom priemysle ako potravinové aditívum a konzervačná látka vďaka jeho antioxidačným a antimikrobiálnym účinkom. [10] Tabuľka 1 predstavuje prehľad ellagotanínov, ktoré sú v *Punica granatum* L. obsiahnuté.

Tabuľka 1 – Prehľad ellagotanínov obsiahnutých v *Punica granatum L.*

Časť rastliny	Ellagotanín
Kôra	2,3-(S)-HHDP-D-glukóza 2-O-galloyl-4,6(S,S)galloyl-D-glukóza Kastalagín Kasuariín Kasuarinín Pedunkulagín Puniglukonín Punikakorteín A, B, C, D Punikalagín Punikalín Kyselina ellagová
Jadrové drevo	2-O-galloylpunikalín 5-O-galloyl-punikakorteín D Punikakorteín D Punikalagín Punikalín Ramnosyl (1 → 4) glukopyranozid kyseliny diellagovej Deriváty kyseliny ellagovej
Listy	5-O-galloyl-punikakorteín D Granatín A, B Korilagín Punikafolín Striktinín Tellimagrandín I Terkataín
Šupka ovocia	2,3-(S)-HHDP-D-glukóza Granatín B Punikalagín

Časť rastliny	Ellagotanín
Perikarp	Granatín A Kasuarinín Korilagín Pedunkulagín Punikalagín Punikalín Terkataín Terminalín/gallayldilaktón

Zdroj – Rahimi, Arastoo & Ostad (2012) [32], El-Toumy & Rauwald (2002) [33], Tanaka, Nonaka & Nishioka (1985) [34], Tanaka, Nonaka & Nishioka (1977) [35]



Punikalagín

Obrázok 6 – Chemická štruktúra punikalagínu.

Woodfordia fruticosa Kurz obsahuje hlavný ET woodfordín C. Z dimérneho woodfordínu C vznikajú trimérne ET woodfordín D a E, tetramérny ellagotanín woodfordín F a dimérny woodfordín I. Spolu s nimi sa v rastline vyskytuje oenoteín B a eugeniflorín C. [19, 29]

3.8 Myrtaceae – myrtovité

Extrakt z listov blahovičníka šedého horského (*Eucalyptus cypellocarpa* L.A.S.Johnson) obsahuje ET eukarpanín D₁, eukarpanín T₁, oenoteín A, oenoteín B, eugeniflorín D₁ a D₂, oenoterín T₁, tellimagrandín I a striktinín. [19, 29] *Eucalyptus robusta* Sm. obsahuje ET eurobustín C a oenoterín T₂. [29] Eugénia brazílska (*Eugenia brasiliensis* Lam.) obsahuje veľké množstvo polyfenolových zlúčenín, medzi inými aj ET. V jej ovocí sa nachádza striktinín,

pedunkulagín a kastalagín / veskalagín. [36] Eugénia jednokvetá (*Eugenia uniflora* L.) obsahuje oenoteín B, woodfordín C a eugeniflorín C, eugeniflorín D₂ a oenoterín T₁ a T₂. [29] Ďalej z čeľade Myrtaceae obsahuje ET myrta obyčajná (*Myrtus communis* L.). [26] Medzi ET, ktoré obsahuje, patrí eugeniflorín D₂ a oenoterín T₁. [29]

3.9 Onagraceae – pupalkovité

Ellagotaníny z čeľade Onagraceae boli získané z kvetu kypriny úzkolistej (*Epilobium angustifolium* L.), z listu a kvetu vrbovky chlpacej (*Epilobium hirsutum* L.) a z listu vrbovky horskej (*Epilobium montanum* L.). Pre všetky rastliny rodu *Epilobium* uvedené v tomto dokumente platí, že obsah ellagotanínov je vysoký a predstavuje viac ako 90 mg/g surového extraktu. Medzi hlavné ellagotaníny patrí oenoteín B a ďalšie oligoméne ellagotaníny, medzi ktoré patrí napríklad oenoteín A. [5, 29] Oenoteín B je taktiež hlavný ellagotanín pupalky dvojročnej (*Oenothera biennis* L.) a pupalky červenokališnej (*Oenothera erythrosepala* Borbás). [6, 37] Oenoteín B a jeho ďalšie izoméry oenoteín D a F boli izolované z listov *Oenothera laciniata* Hill. *Oenothera sp.* obsahuje trimérny ellagotanín oenoteín A, ktorý vzniká intermolekulárnym oxidačným spojením dimérneho oenoteínu B a ďalšieho monomérneho ellagotanínu. Mnohé *Oenothera spp.* produkujú ako hlavné ET oenoteín A a B, preto je pozoruhodné, že u *Oenothera tetraptera* Cav. je najviac zastúpený oenoterín T₁. [29]

3.10 Rosaceae - ružovité

Repík sibírsky (*Agrimonia pilosa* Ledeb.) obsahuje hlavný ellagotanín agrimoniín. Dimérny ellagotanín agrimoniín bol prvýkrát izolovaný v roku 1982 práve z koreňa repíka sibírskeho. [6, 38] V koreňoch alchemilky (druh) (*Alchemilla sp.* L.) boli zistené malé koncentrácie ellagotanínov v rozmedzí 1–10 mg/g, zatiaľ čo v jej listoch stredné koncentrácie, a to 31–50 mg/g surového extraktu. Medzi hlavné ellagotaníny patrí agrimoniín. [5] Listy nátržnice močiarnej (*Comarum palustre* L.) obsahujú stredné množstvo ellagotanínov v rozmedzí 51–89 mg/g surového extraktu. Agrimoniín tvorí hlavný ellagotanín. [5] Súkvetie túžobníka brestového (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) obsahuje veľké množstvo ellagotanínov – viac ako 90 mg/g surového extraktu a medzi hlavné ellagotaníny patria oligoméne látky rugosín D, rugosín E, rugosín G a monoméne látky tellimagrandín I, tellimagrandín II, rugosín A, rugosín B a kasuakriktín (potentillín). [5] Jahoda (druhy) (*Fragaria spp.* L.) obsahuje vo svojich plodoch hlavný ellagotanín sanguiín H-6 a druhý najväčší podiel tvorí agrimoniín. V zrelom stave bolo množstvo ellagotanínov stanovené na 148,01 ± 24,68 mg/100g čerstvého ovocia. [7, 39, 40] V listoch tejto rastliny sa nachádzajú ET v rozmedzí 72,60–261,04 mg/100g čerstvej váhy. [41] Kuklík veľkolistý (*Geum macrophyllum* Willd.) obsahuje vo svojich listoch dimérne ET gemín A, B, C a monoméne ET gemín D a tellimagrandín I. [6, 42] Listy a semená kuklíku mestského (*Geum urbanum* L.)

obsahujú vysoké množstvo ellagotanínov. Ich obsah tvorí viac ako 90 mg/g surového extraktu. Najväčšie množstvo tvorí gemín A. [5, 26] Listy kuklíku potočného (*Geum rivale* L.) obsahujú o niečo menšie množstvo ellagotanínov ako kuklík mestský, ale stále sa jedná o vysoký obsah, ktorý sa pohybuje v rozmedzí 51–89 mg/g surového extraktu. Kvalitatívne sa ellagotaníny zhodujú s ellagotanínmi kuklíku mestského a najväčšie množstvo tvorí gemín A. [5] List nátržníka husieho (*Potentilla anserina* L.) obsahuje vysoké množstvo ellagotanínov v rozmedzí 51–89 mg/g surového extraktu. Hlavný ellagotanín tvorí agrimoniín. [5, 26] Na rozdiel od listu nátržníka husieho (*Potentilla anserina* L.) môžeme v koreni nátržníka vzpriameného (*Potentilla erecta* (L.) Raeusch.) nájsť len malé množstvo ellagotanínov v rozmedzí 11–30 mg/g surového extraktu. Hlavný ellagotanín tvorí agrimoniín. [5] Obsah ET v mandliach bol v minulosti podhodnotený. Triesloviny sú najrozšírenejšou skupinou polyfenolov v mandliach a hydrolyzovateľné triesloviny tvoria ich nezanedbateľnú časť. Mandľa obyčajná (*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb) obsahuje vo svojich semenách $54,7 \pm 2,3$ mg/100g ellagotanínov. [43] Šípky, plody ruže (druhy) (*Rosa spp.*), obsahujú len malé množstvo ellagotanínov. Obsahujú ellagotaníny pedunkulagín, tellimagradín I, rugosín B, rugosín C a rugosín D. V listoch ruže vráskavej (*Rosa rugosa* Thunb.) sa nachádzajú hlavne ET kasuariktín, prekoxín D, rugosín D a potentilín v rozmedzí 51–89 mg/g surového extraktu. [5] Maliny, plody ostružiny malinovej (*Rubus idaeus* L.) obsahujú ako hlavný ellagotanín sanguiín H-6. V listoch tejto rastliny sa nachádza hlavne sanguiín H-6 a lambertianín C. Obsah ET sa v listoch pohybuje v rozmedzí 51–89 mg/g surového extraktu. [5, 7] Sanguiín H-6 a lambertianín C boli identifikované ako 2 hlavné ellagotaníny černíc, plodov ostružiny černicovej (*Rubus fruticosus* L.). Medzi ďalšie ellagotaníny, ktoré sa nachádzajú aj v listoch patrí potentillín (kasuariktín), kasuaricitín a pedunkulagín. Množstvo ellagotanínov bolo stanovené na $50,06 \pm 13,12$ mg/100g čerstvého ovocia. [39, 44] Moruša, plod ostružiny morušky (*Rubus chamaemorus* L.), obsahuje ako hlavné ellagotaníny sanguiín H-6 a lambertianín C. Množstvo ellagotanínov bolo stanovené na 315,1 mg/100g čerstvého ovocia. [2, 6] Černica arktická (*Rubus arcticus* L.) obsahuje z ellagotanínov vo svojich plodoch v najväčšom množstve potentillín (kasuariktín). [6] *Rubus parviflorus* L. obsahuje sanguiín H-6. [45] Krvavec lekársky (*Sanguisorba officinalis* L.) patrí medzi liečivé rastliny s obsahom ellagotanínov. [26]

3.11 Theaceae – čajovníkovité

Listy čajovníka čínskeho (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) sú významným zdrojom ellagotanínov. Prvá zmienka o kyseline ellagovej v listoch zeleného čaju je už z roku 1941, avšak čaj nebol za významný zdroj ellagotanínov dlhú dobu považovaný. Štúdia od Yang & Tomás-Barberán (2019) ukazuje, že čaj môže byť dôležitým zdrojom ellagotanínov, a to najmä v krajinách akými sú Turecko, Írsko či Veľká Británia, pre ktoré je vysoká spotreba čaju charakteristická. Z ellagotanínov čaj z čajovníka čínskeho (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze)

obsahuje striktinín a ďalších 7 izomérov, tellimagrandín I a voľnú kyselinu ellagovú. [46] Kamélia japonská (*Camellia japonica* L.) obsahuje hlavne monoméne ET gemín D a tellimagrandín I. [42]

3.12 Vitaceae – viničovité

Hrozno predstavuje jeden z najväčších zdrojov fytochemikálie v ľudskej strave, ku čomu prispievajú aj jeho produkty – víno a šťava. [47] *Narduzzi, Stanstrup & Mattivi (2015)* potvrdili prítomnosť kyseliny gallovej, galloyl-glukózy, digalloyl-glukózy a kyseliny ellagovej v plode *Vitis vinifera* L. (vinič hroznorodý). Tieto látky naznačujú možné zastúpenie ellagotanínov v plodoch *Vitis vinifera* L.. V prípade výskytu ET v červenom víne, sa jedná hlavne o ET uvoľnené z dubových sudov, v ktorých bolo víno skladované a nie o ET z ovocia – pozri kapitolu 3.13 *Ďalšie čeľade*. *Vitis vinifera* L. predstavuje väčšinu celosvetovo pestovaného hrozna. Táto skutočnosť so sebou prináša problémy v oblasti opakovaného používania pesticídov proti škodcom a plesňovým ochoreniam, na ktoré vzniká rezistencia. Cieľom budúcich šľachtiteľských program je preto nájsť nové druhy v rámci rodu *Vitis*. *Narduzzi, Stanstrup & Mattivi (2015)* zistili akumuláciu hydrolyzovateľných trieslovín a ich prekursorov v pokožke plodov *Vitis cinerea* (Engelm.) Engelm. ex Millardet, *Vitis californica* Benth. a *Vitis arizonica* Engelm. V ich pokožke sa nachádzali prekursori ET a 8 oligomérnych ET. Tieto druhy prinášajú variabilitu v rode *Vitis* a mohli by zabezpečiť získavanie vína bohatého na hydrolyzovateľné triesloviny bez nutnosti jeho skladovania v dubových sudoch. [48] Plod z rastliny *Vitis rotundifolia* Michx. (vinič okrúhlostý) obsahuje ako hlavný ellagotanín sanguiín H-5. [7]

3.13 Ďalšie čeľade

Cornus officinalis Siebold & Zucc. (drieň lekársky) z čeľade Cornaceae (drieňovité) obsahuje kornusín A. [6, 26] *Dimocarpus longan* Lour. z čeľade Sapindaceae (mydlovníkovité) poskytuje plod nazývaný longan, ktorý je zdrojom ET. Korilagín, kyselina ellagová a kyselina gallová sa nachádzajú hlavne v semenách tejto rastliny. [20, 49] Hurma alebo hurmi-kaki, plod *Diospyros kaki* L.f. (ebenovník rajčiakovitý) z čeľade Ebenaceae (ebenovité), je taktiež zdrojom ellagotanínov. [26] *Liquidambar formosana* Hance (ambrovník čínsky) z čeľade Altingiaceae (altingiovité) obsahuje kasuariktín. [6] *Mallotus japonicus* (L.f.) Müll.Arg. z čeľade Euphorbiaceae (mliečnikovité) obsahuje kyselinu mallotusinovú. [6] List *Myrica gale* L. (vresna bahenná) z čeľade Myricaceae (vresnovité) obsahuje malé množstvo ellagotanínov v rozmedzí 1–10 mg/g surového extraktu. Hlavný podiel tvoria monoméne ellagotaníny ako izostriktinín, pedunkulagín, tellimagrandín I a tellimagrandín II. [5] *Ocotea odorifera* (Vell.) Rohwer z čeľade Lauraceae (vavrínovité) obsahuje tellimagrandín II. [50] *Persicaria chinensis* (L.) H. Gross z čeľade Polygonaceae (stavikrvovité) obsahuje korilagín. [51]

ET sa nachádzajú aj v *Quercus robur* L. (dub letný) z čeľade Fagaceae (bukovité). Najväčšie množstvo ellagotanínov môžeme nájsť v liste dubu letného (nad 90 mg/g), stredné množstvo sa nachádza v jeho semenách (31–50 mg/g) a malé množstvo môžeme nájsť v dubovej kôre (1–10 mg/g). Medzi hlavné ellagotaníny patrí veskalagín, kokciferín D₂ a veskavaloninová kyselina. [5] Dubové víno a liehoviny predstavujú ďalší zdroj ellagotanínov. Ellagotaníny patria medzi hlavné fenolové zlúčeniny, ktoré možno extrahovať z dubového dreva. Tieto látky prispievajú k organoleptickým vlastnostiam vína a liehovín, ovplyvňujú ich farbu, arómu, trpkosť a horkosť. Medzi najčastejšie študované alkoholické nápoje, z hľadiska obsahu ellagotanínov, patrí červené víno a koňak. Vína a liehoviny, ktoré dozrievajú v dubových sudoch, obsahujú z ellagotanínov monoméry veskalagín a kastalagín; glykozylované monoméry grandinín a roburín E; diméry roburín A a roburín D; glykozylované diméry roburín B a roburín C. [7, 52] Zrenie vína v dubových sudoch trvá približne 6 až 18 mesiacov. V prípade skladovania vína v nerezových nádržiach sa na obohatenie vína o ET využívajú dubové triesky. Dáta naznačujú, že rýchlosť extrakcie ET do vína je v prípade skladovania v nerezových nádržiach s dubovými trieskami rýchlejšia. Celková koncentrácia ET bola však vyššia vo vínach, ktoré boli skladované v dubových sudoch. Vo vínach sa sledovali koncentrácie 8 ellagotanínov – kastalagín, veskalagín, grandinín a roburíny A až E. V dubových sudoch bola maximálna koncentrácia ET (51,1 mg/L) dosiahnutá po 3–4 mesiacoch. Víno v nerezových nádobách s dubovými trieskami dosiahlo maximálnu koncentráciu ET (12,5 mg/L) po 1,5–2 mesiacoch. V oboch prípadoch časom koncentrácie ET mierne klesajú. Koncentrácie veskalagínu klesajú rýchlejšie v dôsledku tvorby kondenzačných produktov s katechínom, epikatechínom a etanolom. Dochádza k vzniku produktov – akutissimín A, akutissimín B, epiakutissimín A, epiakutissimín B a etylveskalagín. Prvé štyri molekuly sa radia do skupiny flavano-ellagotanínov. Takisto ako v prípade ET, sú koncentrácie derivátov veskalagínu nižšie vo víne, ktoré dozrievalo v nerezových nádobách s dubovými trieskami. [53, 54]

Ellagotaníny sa vyskytujú aj v ďalších potravinách, avšak ich hladiny sa vyskytujú pod detekčnými hladinami systému HPLC. Medzi príklady takýchto potravín patria červené jablká, pomaranče, grapefruity, mandarínky, broskyne, hrušky, čerešne, baza, slivky, kiwi, arašidy, kešu a para orechy. [7] Voľná kyselina ellagová bola takisto nájdená v niektorých medoch. [6]

ET sa nachádzajú aj v produktoch, ktoré boli spracované z rastlín obsahujúcich ellagotaníny, napríklad v džúsoch a džemoch. [6]

Tabuľka 2 – Porovnanie množstva ellagotáninov v potravinách, ktoré môžu významne ovplyvňovať príjem ellagotáninov v populácii.

Potravina	Obsah ellagotáninov [mg/100g]	Referencia
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze – čaj	15–446	Yang & Tomás-Barberán (2019) [46]
<i>Carya illinoensis</i> (Wangenh.) K. Koch – pekanový orech	2 096–8 620 33 ± 0,3	Lipińska a kol. (2014) [6] Daniel a kol. (1989) [55]
<i>Fragaria spp.</i> L. – jahoda	48,01 ± 24,68 (čerstvý plod) 65–85 (čerstvý plod) 25,01–56,35 (čerstvý plod) 63 ± 9 (čerstvý plod)	Márquez-López a kol. (2020) [39] Määtä-Riihinen a kol. (2004) [56] Skupień & Oszmiański (2004) [41] Daniel a kol. (1989) [55]
Jahodový džem	24,5	Koponen a kol. (2007) [2]
<i>Hippophaë rhamnoides</i> L. – rakytník	1,0 (čerstvý plod)	Koponen a kol. (2007) [2]
<i>Juglans regia</i> L. – vlašský orech	1 604 29–131 59 ± 0,1	Lipińska a kol. (2014) [6] Li a kol. (2006) [28] Daniel a kol. (1989) [55]
<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A.Webb – mandle	54,7 ± 2,3	Xie, Roto & Bolling (2012) [43]
<i>Punica granatum</i> L. – granátové jablko	160–45 340	Rongai a kol. (2019) [18]
<i>Rosa rugosa</i> Thunb. – šípkový	109,6 (čerstvý plod)	Koponen a kol. (2007) [2]
<i>Rubus arcticus</i> L. – arktická černica	69–320 390 (čerstvý plod)	Lipińska a kol. (2014) [6] Määtä-Riihinen a kol. (2004) [56]
<i>Rubus fruticosus</i> L. – černica	50,06 ± 13,12 (čerstvý plod) 30,01–33,81 (čerstvý plod) 150 ± 12 (čerstvý plod)	Márquez-López a kol. (2020) [39] Sellappan a kol. (2002) [57] Daniel a kol. (1989) [55]

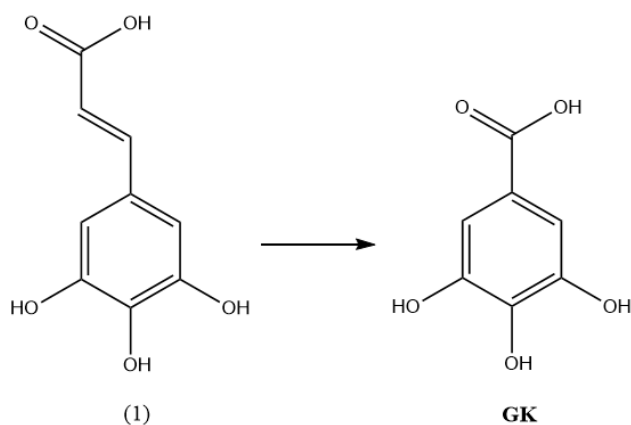
Potravina	Obsah ellagotanínov [mg/100g]	Referencia
<i>Rubus chamaemorus</i> L. – moruša	315,1 (čerstvý plod) 360 (čerstvý plod)	<i>Koponen a kol. (2007) [2]</i> <i>Määttä-Riihinen a kol. (2004) [56]</i>
<i>Rubus idaeus</i> L. – malina	263,7 (čerstvý plod) 270 (čerstvý plod) 150 ± 10 (čerstvý plod)	<i>Koponen a kol. (2007) [2]</i> <i>Määttä-Riihinen a kol. (2004) [56]</i> <i>Daniel a kol. (1989) [55]</i>
<i>Vitis rotundifolia</i> Michx. – hrozno	3–91	<i>Lipińska a kol. (2014) [6]</i>
Červené víno (ktoré zrelo v dubových sudoch)	9,4–50,0 mg/L 51,1 mg/L	<i>Lipińska a kol. (2014) [6]</i> <i>Jourdes a kol. (2011) [53]</i>
Červené víno (ktoré zrelo v nerezových nádobách s dubovými trieskami)	12,5 mg/L	<i>Jourdes a kol. (2011) [53]</i>
Koňak	31–55 mg/L	<i>Lipińska a kol. (2014) [6]</i>

4. Biodostupnosť a metabolizmus ellagotanínov

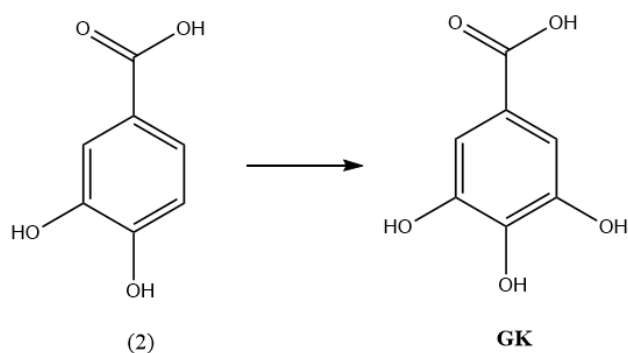
4.1 Biosyntéza ellagotanínov

Medzi dva kľúčové body syntézy ellagotanínov patrí biosyntéza kyseliny gallovej a následne jej esterifikácia.

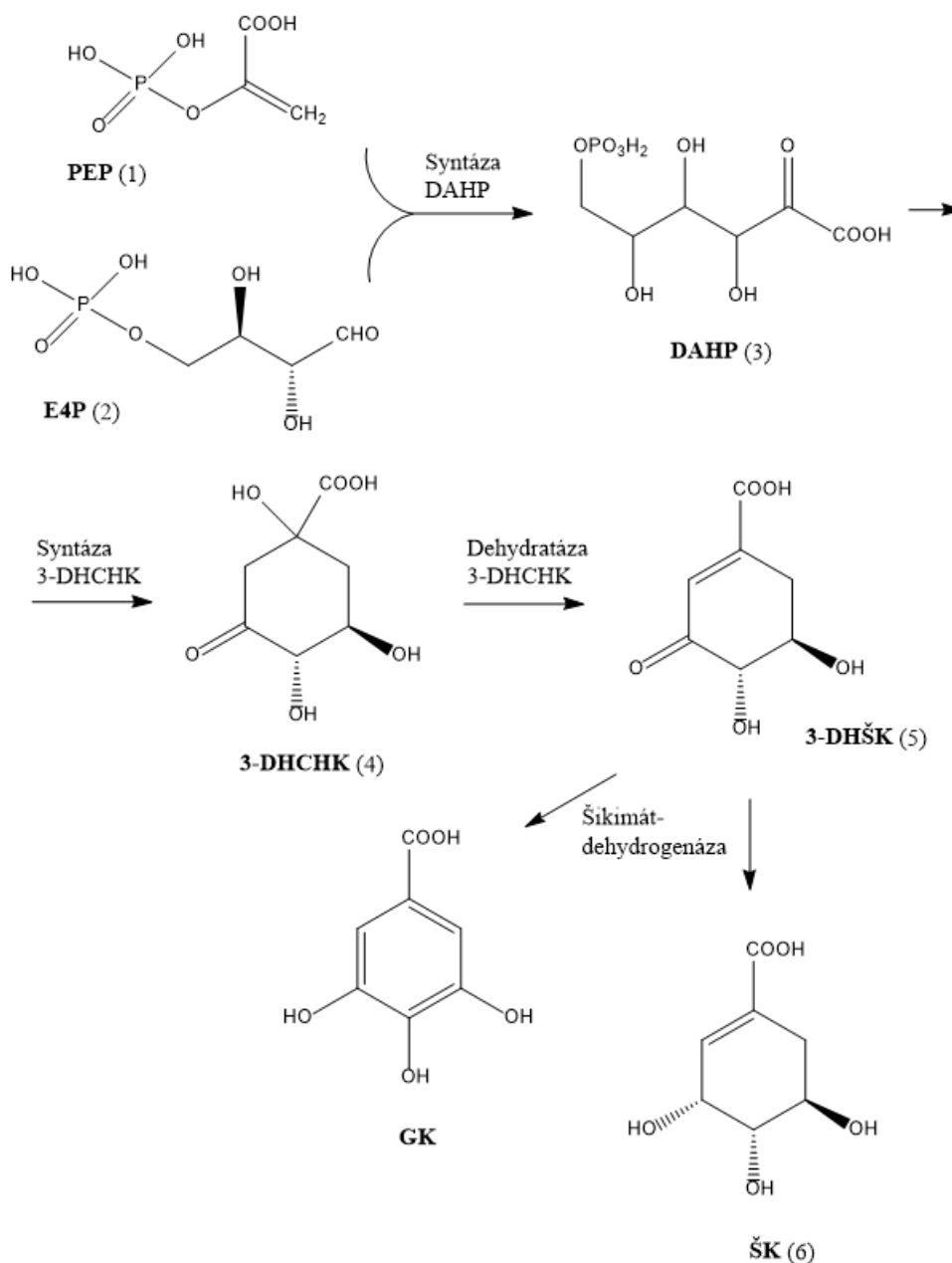
Syntéza kyseliny gallovej bola dlhší čas neobjasnená. Dnes rozoznávame tri alternatívne cesty biosyntézy hydrolyzovateľných trieslovín. Prvou cestou je α -oxidácia 3,4,5-trihydroxyškoricovej kyseliny (1) – *Obrázok 7*. Druhou cestou je hydroxylácia kyseliny protokatechovej (kyselina 3,4-dihydroxybenzoová) (2) – *Obrázok 8*. Tretia cesta – *Obrázok 9*, šikimátová biosyntetická cesta – priama dehydratácia 3-dehydrošikimovej kyseliny, je hlavná biosyntetická cesta pre syntézu hydrolyzovateľných trieslovín vo vyšších rastlinách. [58]



Obrázok 7 – α -oxidácia kyseliny 3,4,5-trihydroxyškoricovej.



Obrázok 8 – Hydroxylácia kyseliny protokatechovej.



Obrázok 9 – Šikimátová biosyntetická cesta.

V prvom kroku šikimátovej biosyntetickej cesty reaguje fosfoenolpyruvát (1) s D-erytróza-4-fosfátom (2) a vzniká 3-deoxy-D-arabino-heptulosonová kyselina 7-fosfát (3), z ktorej intramolekulárnou cyklizáciou dostávame kyselinu 3-dehydrochiquinovú (4). Jej dehydratáciou vzniká kyselina 3-dehydrošikimová (5). Pomocou enzýmu šikimátdehydrogenáza sa tvorí kyselina gallová a šikimová (6). Kyselina šikimová je prekursorom pre aromatické aminokyseliny L-tyrozín, L-tryptofán a L-fenylalanín. [59]

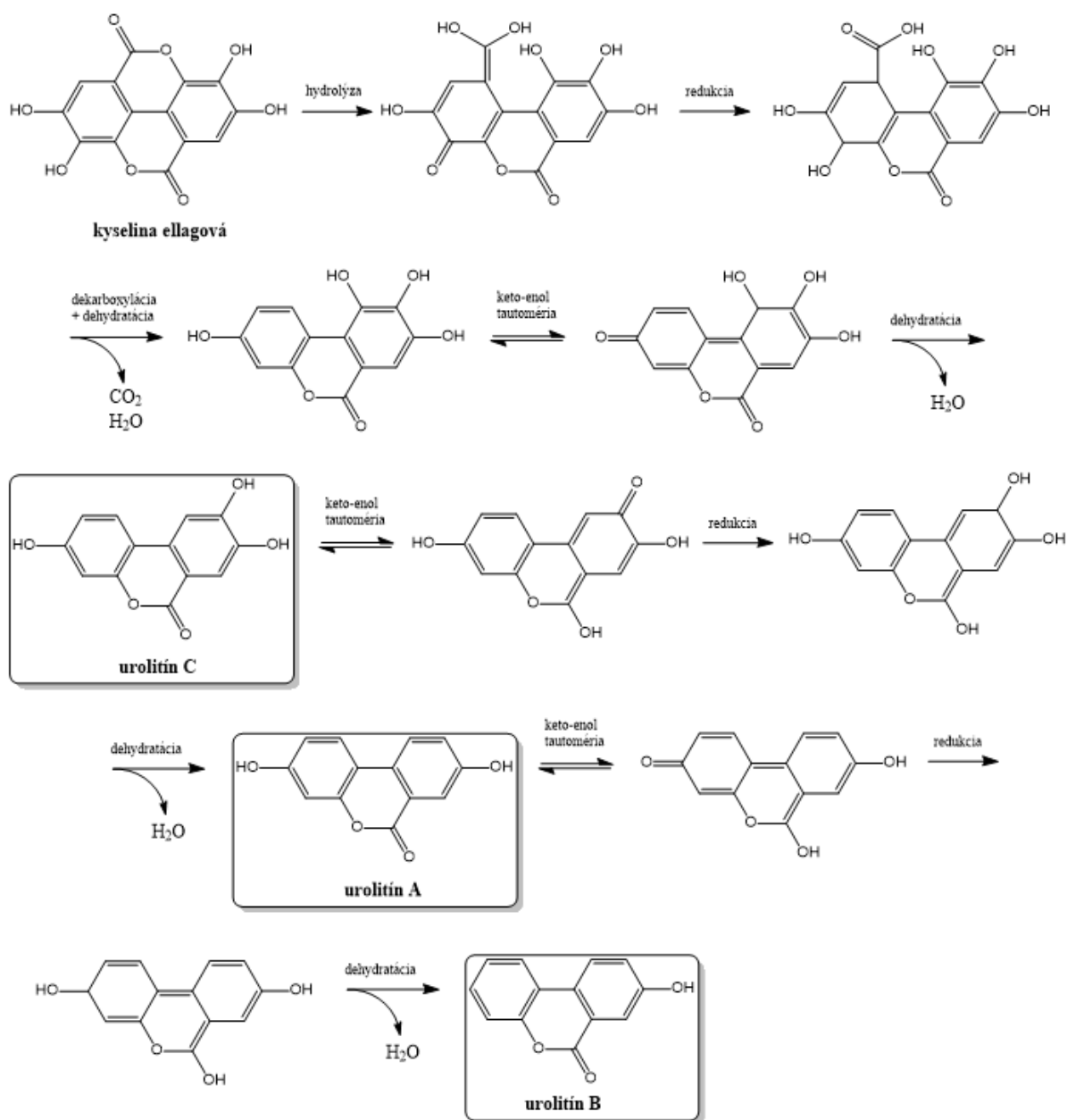
Vznik β -glukogallínu, β -1,2,3,4,6-pentagalloyl-D-glukózy (β -PGG) a ellagotanínov bol popísaný v kapitole 3. Zdroje ellagotanínov.

4.2 Metabolizmus ellagotanínov

Črevná mikroflóra ovplyvňuje metabolizmus a biologickú dostupnosť exogénnych polyfenolov a ich metabolitov. V súčasnosti sa sleduje korelácia medzi zložením črevnej mikrobioty a zdravím. To vyvoláva otázku, či exogénne polyfenoly prejavujú svoje zdravotné účinky zmenou zloženia črevnej mikroflóry, alebo či črevná mikroflóra môže zmeniť farmakokinetiku polyfenolov v strave a môže produkovať biologicky dostupné metabolity, ktorých farmakologické vlastnosti sú odlišné od vlastností pôvodných polyfenolov. Ukazuje sa, že črevná mikroflóra má metabolickú kapacitu na vykonávanie štiepenia väzby medzi dvoma uhlíkmi heterocyklických a aromatických kruhov, dehydroxylácie, dekarboxylácie a hydrogenácie alkénových skupín. [60] Medzi mechanizmy, ktorými črevná mikroflóra ovplyvňuje zdravie čriev patrí imunitná signalizácia, uvoľňovanie toxínov, metabolizmus živín a xenobiotík a modulácia funkcie a integrity slizničnej bariéry. [61]

Ellagotaníny tvoria skupinu štruktúrne rozmanitých látok, pre ktoré je spoločná prítomnosť hexahydroxydifenovej skupiny. Hydrolytické uvoľňovanie esterových skupín HHDP vedie k premene na kyselinu ellagovú – *Obrázok 4*. V minulosti sa predpokladala podmienka hydrolytického uvoľnenia kyseliny ellagovej v horných častiach gastrointestinálneho traktu ako substrátu pre produkciu urolitínov. Štúdia od *Piwowarski a kol. (2016)* tento predpoklad vyvrátila a dokázala, že ľudský mikrobióm je schopný metabolizovať aj natívne molekuly ET. [12, 61] Okrem toho sa táto reakcia využíva pri detekcii a kvantifikácii ET. Po kyslej hydrolýze vzorky je možné detegovať a kvantifikovať EK. Vo vzorke tak vieme stanoviť voľnú EK a celkovú EK po kyslej hydrolýze. [7]

Pri metabolizme EK na urolitíny podlieha jeden z laktónových kruhov hydrolýze a molekula, ktorá vzniká je následne redukovaná. Nasleduje dekarboxylácia a odštiepenie molekuly vody. Dehydroxylácia je riadená dekarboxyláciou iba v tomto kroku metabolizmu. Urolitíny C, A a B vznikajú dehydroxyláciami, ktoré nastávajú po redukciách príslušných keto-enol tautomérov – *Obrázok 10*. [60] 6H-dibenzo[*b,d*]pyrán-6-ónové deriváty, t.j. urolitíny sú považované za nositeľov *in vivo* zdravotných účinkov. *Piwowarski a kol. (2016)* vo svojej štúdii naznačujú vplyv individuálneho zloženia ľudskej mikroflóry a typu skonzumovaných ellagotanínov na množstvo a konkrétny typ urolitínov, ktoré vznikajú mikrobiálnou aktivitou. Na základe výsledkov z *ex vivo* kultúr ľudských črevných mikrobiot, kultivovaných s vybranými ellagotanínmi, sa definoval metabotyp A, metabotyp B a metabotyp O. Pri experimentoch bola študovaná kyselina ellagová a ďalších 15 ellagotanínov. Metabotyp A sa vyznačuje produkciou hlavných metabolitov urolitínu C a urolitínu A, pričom nedochádza k produkcii urolitínu B. Po 24 hodinách inkubácie dominovala u non-C-glykozidových ET produkcia urolitínu C s nízkou tvorbou urolitínu A. Po 48 hodinách došlo k zníženiu koncentrácie urolitínu C a vzniku urolitínu A. C-glykozidové ET vykazovali všeobecne menšiu tvorbu urolitínov a po 24 hodinách boli



Obrázok 10 – Vznik urolitínov C, A a B.

vo vzorkách pozorované stopy ET s malým množstvom urolitínov. Po 48 hodinách vzorky nepresahovali koncentráciu urolitínu A nad $4 \mu\text{M}$, pričom všetky ellagotaníny a kyselina ellagová boli testované v ekvimolárnej koncentrácii ($250 \mu\text{M}$). Koncentrácia urolitínu A u monomérnych ET sa po 24 hodinách pohybovala medzi $7,0$ až $11,5 \mu\text{M}$. Metabotyp B metabolizuje ellagotaníny na urolitín C, urolitín A a zároveň aj urolitín B. Metabolity ellagotanínov u metabotypu B sa vyznačujú väčšou komplexnosťou ako u metabotypu A. Daná štúdia poukázala na skutočnosť, že ľudský mikrobióm je schopný metabolizovať natívne molekuly ellagotanínov bez počiatkových krokov ich hydrolýzy v horných kompartmentoch gastrointestinálneho traktu. Zároveň bolo preukázané, že neexistuje korelácia medzi počtom

HHDP skupín v molekule ellagotanínu a množstvom urolitínov, ktoré mikrobióm vyprodukuje. Hoci dimérne ET (gemín A a agrimoniín) poskytujú väčšie množstvo ekvivalentov kyseliny ellagovej, nedochádza k väčšiemu množstvu vyprodukovaných urolitínov. Ľudská črevná mikróflóra je schopná biotransformovať ellagotaníny na biodostupné metabolity, t.j. urolitíny. Výsledná produkcia závisí na štruktúre prijatých ET a metabotype mikrobioty, preto je ťažké predpovedať konkrétne metabolity, ktoré vzniknú. [61] U metabotypu 0 nedochádza k produkcii urolitínov. Ľudia s metabotypom 0 by v budúcnosti mohli mať benefit z užívania nového typu probiotík s kmeňmi baktérii, ktoré sú urolitíny schopné metabolizovať a zlepšiť tak zdravotné prínosy pri konzumácii ellagotanínov. V tejto oblasti je však potrebný ďalší výskum. [9] *Tabuľka 3* predstavuje prehľad ľudských metabotypov.

Tabuľka 3 – Prehľad ľudských metabotypov.

Metabotyp	Produkty metabolizmu ellagotanínov
0	Nedochádza k produkcii urolitínov
A	Urolitín A
B	Urolitín A, izourolitín A, urolitín B

Zdroj – Selma a kol. (2017) [9].

V populácii pacientov s metabolickým syndrómom a kolorektálnym karcinómom bolo pozorované vyššie percento metabotypu B. Za hlavné príčiny, ktoré môžu viesť k obezite sa považujú životný štýl, genetika a zmeny v zložení a funkcii črevnej mikrobioty. *Selma a kol. (2016)* hodnotili rozdiely v metabolizme ET u zdravých jedincov s normálnou váhou a s nadváhou až obezitou, pričom sa zamerali aj na štúdium vplyvu zloženia črevnej mikrobioty na metabolizmus ET. Do štúdie sa zapojilo 20 jedincov s normálnou váhou (11 mužov a 9 žien) s BMI < 25 kg/m² a 49 jedincov s nadváhou až obezitou (32 mužov a 17 žien) s BMI > 27 kg/m². V skupine jedincov s normálnou váhou prevládal metabotyp A (70 %). Jedinci s nadváhou a obezitou mali oproti jedincom s normálnou váhou vyššie zastúpenie metabotypu B (31 %) – *Tabuľka 4*. [62]

Tabuľka 4 – Rozdiely v zastúpení rôznych metabotypov u jedincov s normálnou váhou a nadváhou až obezitou.

	Metabotyp A	Metabotyp B	Metabotyp 0
Normálna váha	70 %	20 %	10 %
Nadváha až obezita	57 %	31 %	12 %

Zdroj – Selma a kol. (2016) [62]

Množstvo *Gordonibacter spp.* bolo u metabotypu A mierne vyššie než u metabotypu B. To by mohlo naznačovať, že množstvo *Gordonibacter spp.* negatívne koreluje s metabotypom B, ktorý prevláda pri metabolickom syndróme a kolorektálnom karcinóme. [62]

4.3 Biodostupnosť ellagotanínov

Absorpcia fenolických látok, ktoré sa nachádzajú v potrave závisí na ich chemickej štruktúre. Do úvahy pripadá ich stupeň glykozylácie, hydroxylácie, acylácie, konjugácie s inými fenolickými látkami, veľkosť molekuly, stupeň polymerizácie a rozpustnosť. [8] V kyslom prostredí žalúdka (pH 1,8–2,0) majú ET vysokú stabilitu a nedochádza k ich hydrolýze alebo degradácii. Voľná EK môže byť v žalúdku absorbovaná v malom množstve. ET sú stabilné aj v prítomnosti enzýmov. Pepsín, žalúdočná lipáza, chymozín a ani pankreatické enzýmy a žlčové soli nevyvolávajú hydrolýzu ET. Pri prestupe do tenkého čreva sa kyslý chýmus neutralizuje a ET v tomto prostredí (pH 7,1–8,4) podliehajú hydrolýze, pri ktorej sa uvoľňuje voľná EK. Hodnoty pH 7,0 až 7,3 predstavujú najlepšie podmienky pre hydrolýzu ET. [6] Ellagotaníny nie sú v gastrointestinálnom trakte absorbované, ale musia byť metabolizované na dostupnejšie metabolity. Jedná sa o 6H-dibenzo[*b,d*]pyrán-6-ónové deriváty, hlavne urolitín A a urolitín B. Črevné baktérie môžu ovplyvňovať biologickú dostupnosť a fyziologickú aktivitu ellagotanínov a v populácii sú pozorované silné interindividuálne rozdiely v ich mikrobiálnej premene. Konkrétne mikroorganizmy, ktoré sú zodpovedné za úplnú transformáciu kyseliny ellagovej na urolitíny, neboli dlhú dobu izolované a identifikované. [8] V súčasnosti máme dôkazy o schopnosti určitých baktérii z čeľade *Eggerthellaceae* izolovaných z ľudského gastrointestinálneho traktu, metabolizovať ellagotaníny. Rod *Gordonibacter* metabolizuje ET na intermediárne urolitíny. Patria sem baktérie *Gordonibacter urolithinfaciens* a *Gordonibacter pamelaeae*. *Ellagibacter isourolithinfaciens* dokáže metabolizovať EK na izourolitín A. Ďalšie mikroorganizmy zodpovedné za metabolizmus EK na urolitín A, izourolitín A a urolitín B nie sú zatiaľ známe. [9, 63, 64]

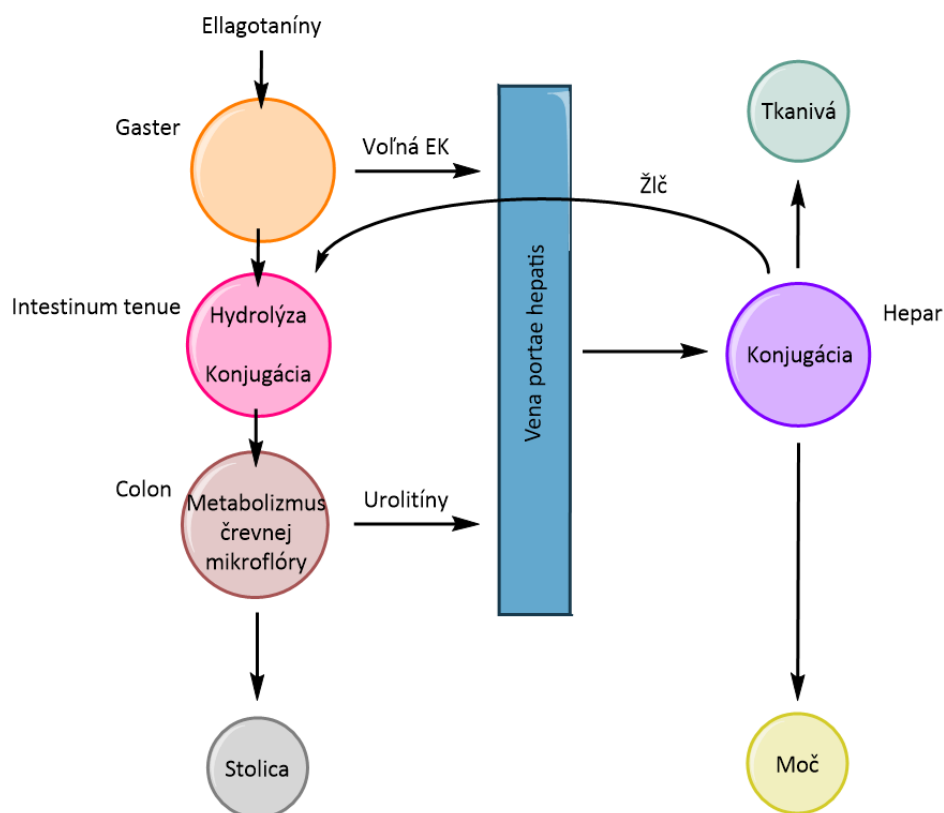
EK sa slabo absorbuje v žalúdku a tenkom čreve. V plazme je EK detekovateľná po 30 až 60 minútach od príjmu ET a je rýchlo eliminovaná. Vyšší príjem ET nespôsoval navýšenie absorpcie EK, ale viedol k vyššej produkcii urolitínov. Voľná EK a jej konjugáty boli detegované v obličkách, pečeni, srdci a prostate zvierat a v prostate a tkanivách hrubého čreva u človeka. Všeobecne platí, že ET nie sú detekovateľné v iných orgánoch ľudského organizmu okrem gastrointestinálneho traktu. [65] Napriek tomu máme určité dáta o absorpcii punikalagínu. V štúdiu na potkanoch, pozorovali *Cerdá a kol.* (2003) hladinu punikalagínu v plazme 30 µg/mL pri dennom príjme 0,6–1,2 g. [66] Štúdia na dobrovoľníkovi, ktorý skonzumoval 180 ml šťavy (odpovedá 318 mg punikalagínu) z granátového jablka, však absorpciu natívnych ET nepotvrdila a dochádzalo k absorpcii EK. [67] Štúdia na 18 dobrovoľníkoch (10 mužov a 8 žien), ktorí skonzumovali 180 ml (odpovedá 318 mg punikalagínu) z granátového jablka, taktiež nepreukázala absorpciu natívnych molekúl ET. U dobrovoľníkov dochádzalo k rapidnému vzostupu EK v plazme a následne jej odstráneniu z plazmy do 5 hodín. Zo 7 dobrovoľníkov, ktorí boli testovaní na metabolity EK sa u 2 detegoval urolitín A a len u jedného urolitín B alebo

metylurolitín A. [31] Štúdie na ľuďoch tak zatiaľ nepotvrdili absorpciu punikalagínu alebo iných ET.

Po priamej suplementácii s urolitínom A je v ľudskej plazme detekovateľný glukuronid urolitínu A a sulfát urolitínu A. To naznačuje, že urolitín A podlieha v pečeni druhej fáze metabolizmu a aktívnej enterohepatálnej cirkulácii. [68]

4.4 Eliminácia ellagotanínov

Polyfenoly prijímané zo stravy sú substrátmi pre enzýmy, ktoré sa nachádzajú v tenkom a hrubom čreve a pečeni. Tieto enzýmy sú zodpovedné za hydrolýzu polyfenolov a ich glukuronidáciu (UDP-glukuronyltransferáza), sulfatáciu (sulfotransferáza) a metyláciu (metyltransferáza). Prvá a druhá fáza biotransformácie uľahčujú vylučovanie polyfenolov žľouchou a močom. Konzumácia ET a EK vedie k renálnej exkrécii metabolitov dibenzopyrán-6-ónu. Jedná sa hlavne o urolitín A, urolitín B a ich konjugáty. U dobrovoľníkov, ktorí konzumovali potraviny bohaté na ET, neboli v moči detegované žiadne ellagotaníny ani kyselina ellagová. Glukuronidy a metylglukuronidy kyseliny ellagovej boli detegované v žlči, čo potvrdzuje enterohepatálnu cirkuláciu. [8, 69] *Obrázok 11* znázorňuje farmakokinetiku ellagotanínov.



Obrázok 11 – Prehľad farmakokinetiky ellagotanínov.

Upravené podľa: Marín a kol. (2015) [69]

Absorbovaná kyselina ellagová podlieha rýchlej eliminácii. [65] Urolitín A a jeho sulfát majú oproti EK podstatne dlhší biologický poločas – *Tabuľka 5*. [68]

Tabuľka 5 – Biologické poločasy.

Molekula	T_{1/2} [hod]	Referencie
Kyselina ellagová	0,71 ± 0,08	<i>Seeram a kol. (2006) [31]</i>
Urolitín A	17–22	<i>Andreux a kol. (2019) [68]</i>
Urolitín A sulfát	25–58	<i>Andreux a kol. (2019) [68]</i>

5. Vplyv ellagotanínov na ľudský organizmus

V tradičných medicínskych systémoch, napríklad v tradičnej perzskej medicíne, je konzumácia jedla prvým krokom pri liečbe ochorení. V súčasnosti vieme, na základe medicíny založenej na dôkazoch (EBM), posúdiť najlepšie dôkazy pri rozhodovaní o liečbe pre jednotlivých pacientov. EBM je založená na integrácii klinických skúseností, hodnôt pacienta a najlepších dostupných dôkazoch v procese rozhodovania o zdravotnej starostlivosti pacienta. [10, 70]

Je dôležité si uvedomiť metabolizmus ET v ľudskom organizme. Ellagotaníny sú hydrolyzované na kyselinu ellagovú, ktorá je metabolizovaná na urolitíny pomocou baktérii v gastrointestinálnom trakte človeka. Urolitíny predstavujú molekuly, ktoré sú vstrebávané do ľudského organizmu, a teda predstavujú bioaktívne molekuly. Veľké rozdiely v zložení a následnom vstrebávaní urolitínov majú metabotypy, ktoré pri metabolizme urolitínov pozorujeme – *Tabuľka 3 – Prehľad ľudských metabotypov*. Táto skutočnosť môže mať vplyv na účinky, ktoré sú pri štúdiách s konzumáciou ET pozorované. Preto by bolo ideálne určiť metabotypy účastníkov štúdií a dokázať zhodnotiť vplyv tejto skutočnosti na účinky ET. Pokiaľ nebudeme poznať metabotypy účastníkov, môže dochádzať k absencii odhalenia významných účinkov ET na ľudskú populáciu. [9, 71]

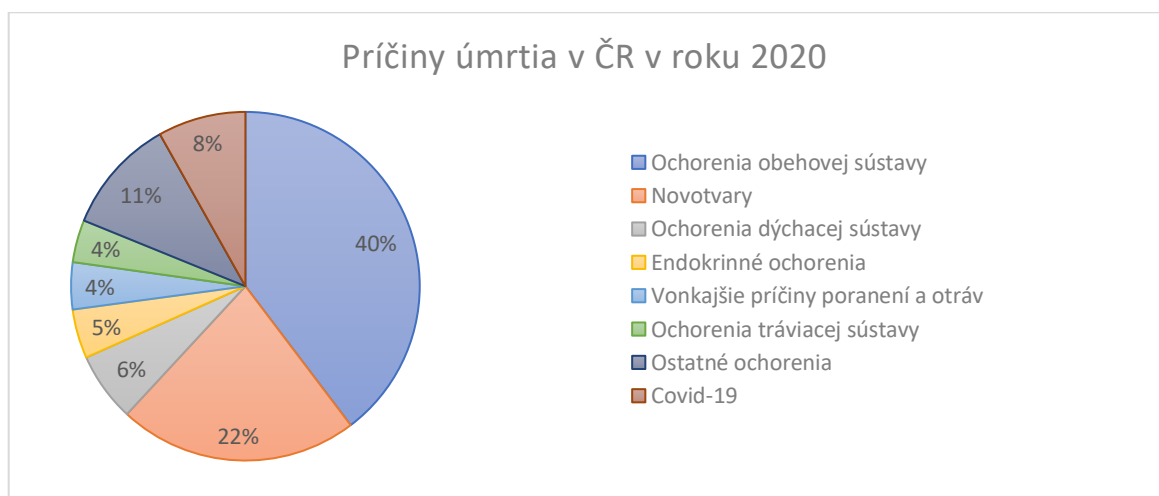
Singh a kol. (2022) sa zaoberali v randomizovanej, otvorenej, skríženej štúdií na vplyv suplementácie urolitínu A v zdravej populácii. Cieľom bolo porovnať variabilitu a hladiny urolitínu A pri expozícii strave bohatej na ellagotaníny ako prekursorov pre urolitíny a pri priamej suplementácii s urolitínom A. 100 zdravých jedincov vo veku od 20 do 80 rokov bolo náhodne rozdelených do dvoch skupín. V štúdií bolo zapojených 68 žien a 32 mužov. Prvej skupine bolo podaných 240 ml šťavy z granátového jablka a druhá skupina konzumovala komerčný jogurt s príchutou vanilky, ktorý obsahoval 500 mg urolitínu A. V skupine ľudí konzumujúcich šťavu z granátového jablka sa stanovila prevalencia producentov a neproducentov urolitínu A. Od subjektov boli odobrané vzorky stolice a plazmy na vyhodnotenie rozdielov medzi producentami a neproducentami urolitínu A. Štúdiá sa začala run-in fázou, ktorá trvala 3 týždne. Po nej nasledovala suplementácia šťavy a urolitínu A. Washout perióda trvala 8–14 dní a po nej sa užívanie jednotlivých produktov v rámci skupín vymenilo. Pred konzumáciou šťavy z granátového jablka malo len 12 % ľudí detekovateľné hladiny urolitínu A glukuronidu v plazme. Po 6 hodinách od konzumácie šťavy malo 24 % ľudí detekovateľné hladiny urolitínu A, ale len 4 % mali hladiny v plazme vyššie ako 100 ng/ml. Vyššie hladiny boli pozorované po 24 hodinách, kedy 40 % probandov malo hladiny urolitínu A glukuronidu nad 100 ng/ml. Avšak, ďalších 27 % bolo označených ako slabí producenti s hladinami v rozmedzí 5–10 ng/ml a 33 % probandov nebolo schopných urolitín A glukuronid

produkovať. Variabilita mikrobiómu bola v skupinách, ktoré produkovali urolitín A glukuronid vyššia ako v skupine, ktorá ho neprodukovala. Hladiny urolitínu A glukuronidu boli po suplementácii s urolitínom A šesťkrát vyššie ako pri pití šťavy s prekurzormi. Priama suplementácia urolitínom A viedla k jednotným hladinám v celej populácii. Autori preto vyzdvihujú priamu suplementáciu urolitínu A ako možnosť, ktorá dokáže prekonať variabilitu mikrobiómu a stravy. Počas štúdie neboli pozorované žiadne závažné nežiaduce účinky. [72]

Nasledujúce kapitoly podrobnejšie rozoberajú vplyv ellagotanínov na ľudský organizmus. Klinické štúdie sú popísané taktiež v tabuľkovej časti v kapitole 6. *Vplyv ellagotanínov na ľudský organizmus – prehľadové tabuľky.*

5.1 Kardiovaskulárny systém

Kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou úmrtia v Českej republike – *Obrázok 12.* [73] Medzi kardiovaskulárne ochorenia patrí široká škála chorôb, a to napríklad arteriálna hypertenzia, dyslipidémia, ateroskleróza, ischemická choroba srdca, ischemická choroba dolných končatín, tromboembolická choroba, zlyhávanie srdca a srdečné arytmie. [74]



Obrázok 12 – Graf s údajmi o príčine úmrtia v ČR v roku 2020.

Zdroj – Český statistický úrad (2021) [73].

Účinky ET na kardiovaskulárny systém hodnotí meta-analýza od *García-Conesa a kol. (2018)*, v ktorej sa zamerali na randomizované klinické štúdie hodnotiace účinky ET z orechov a granátového jablka. V meta-analýze hodnotili celkový vplyv suplementácie potravinami a produktami, ktoré obsahujú ET, pričom sa sledovali biomarkery kardiovaskulárneho rizika. Medzi tie patrí obvod pásu, hladiny celkového cholesterolu, systolický krvný tlak, diastolický krvný tlak, LDL cholesterol, TAG, lačná glykémia, HDL cholesterol a prietok krvi sprostredkovaný dilatáciou v tepne. Okrem toho sa sledovali interindividuálne rozdiely konzumácie potravín a produktov, ktoré obsahujú ET. Autori sa zamerali na rozdiely

pri zmenách BMI, pohlavia, fajčenia, stravy, zdravotného stavu účastníkov, krajiny, v ktorej bola štúdia vykonaná a zdrojov, z ktorých boli ET získané. V meta-analýze je zahrnutých 30 randomizovaných klinických štúdií s celkovým počtom probandov 1542. Ako hlavný zdroj ET sa používalo granátové jablko alebo orechy – vlašské orechy, mandle, pistácie, arašidy, píniové oriešky a lieskové orechy. Ellagotaníny a antokyány mali signifikantný efekt na zníženie obvodu pásu, celkového cholesterolu, systolického krvného tlaku a diastolického krvného tlaku, pričom konkrétne ET mali väčší vplyv na zníženie obvodu pásu, LDL cholesterolu a TAG. Došlo tiež k významnému zvýšeniu hladín HDL cholesterolu. [71]

Pri porovnávaní rôznych skupín BMI sa bralo do úvahy BMI < 25,0 kg/m² (normálna hmotnosť) a BMI ≥ 25,0 kg/m² (nadváha a obezita). K zmenám biomarkerov kardiovaskulárneho rizika dochádza v populácii s BMI ≥ 25,0 kg/m² (nadváha a obezita). Avšak, tieto výsledky môžu byť ovplyvnené malým počtom štúdií, ktoré boli vykonané na populácii s BMI < 25,0 kg/m² (≤ 3). Takisto nemáme dôkazy o vplyve pohlavia na konzumáciu ET z dôvodu nízkeho počtu štúdií, ktoré boli špecificky vykonané iba na mužoch alebo ženách. Žiadne zo štúdií neboli vykonávané špecificky na populácii fajčiarov a väčšina štúdií bola vykonaná na nefajčiaroch alebo na zmiešanej populácii. Možno poznamenať, že v populácii nefajčiarov došlo k významnejšiemu zníženiu obvodu pásu, diastolického krvného tlaku a glukózy. Kontrolovaná strava mala za následok významnejšie zníženie obvodu pásu a TAG oproti populácii, kde sa dodržiavala ich obvyklá strava. Celkový cholesterol sa signifikantne znížil aj pri kontrolovanej a aj pri obvyklej strave. Zdravotný stav probandov mal vplyv na výsledky štúdií. U zdravých jedincov dochádzalo k významnej redukcii celkového cholesterolu a glukózy. Účastníci, ktorí boli v riziku mali pozorované znížené hladiny LDL cholesterolu a systolického krvného tlaku, pričom bola pozorovaná taktiež malá redukcia pri hladinách celkového cholesterolu a zvýšenie HDL cholesterolu. V skupine pacientov s kardiovaskulárnym ochorením bolo pozorované mierne zmenšenie obvodu pásu a dilatácia artérií sprostredkovaná zvýšeným prietokom krvi. Pri porovnávaní skupín sa došlo k záveru, že u zdravej populácie došlo k efektívnejšiemu zníženiu glykémie ako pri pacientoch s kardiovaskulárnym ochorením. V krajinách východnej Ázie bolo vykonaných len málo štúdií a bolo v nich pozorované významné zníženie celkového cholesterolu. Vo všetkých ostatných krajinách okrem krajín východnej Ázie, dochádzalo spolu so znížením celkového cholesterolu aj k zníženiu obvodu pásu, LDL cholesterolu, TAG a glukózy. Dáta zo Severnej Ameriky navyše prinášajú informáciu o znížení hladiny inzulínu, avšak počet týchto štúdií bol malý. Navyše, štúdie, ktoré boli vykonané v európskych krajinách prinášajú obmedzené dôkazy o znížení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, glukózy a inzulínu. Pri porovnávaní zdrojov ET pozorujeme vplyv orechov na zníženie obvodu pásu, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, TAG a glukózy. Orechy mali taktiež malý, ale významný vplyv na zvýšenie hladín HDL

cholesterolu. Žiaden z týchto účinkov nebol pozorovaný v skupine štúdií vykonávaných s granátovým jablkom. Zaujímavý je fakt, že pri štúdiách s granátovým jablkom dochádzalo k zníženiu diastolického krvného tlaku, zatiaľ čo orechy ho mierne, ale významne zvyšovali. Ani granátové jablko, ani orechy nemali vplyv na systolický krvný tlak. [71]

Priaznivé účinky, ktoré boli popísané nemožno výlučne pripísať ET, napriek tomu tieto výsledky podporujú význam konzumácie potravín, ktoré ET obsahujú. Autori vyslovujú potrebu vyššej homogenity a adekvátneho popisu skúmanej populácie (BMI, pohlavie, fajčenie, strava, zdravotný stav, atď.), pretože tieto rozdiely môžu maskovať významné účinky v špecifických populáciách. V štúdiách sme sa taktiež stretávali s rôznymi druhmi potravín alebo produktov (tekuté nápoje a džúsy, pevné prášky, extrakty a lyofilizované produkty), čím nemôžeme priaznivé účinky pripísať konkrétnej zlúčenine. Preto v súčasnosti zostávajú špecifické súvislosti medzi konkrétnymi ET a ich vplyve na kardiovaskulárny systém nepotvrdené. [71] *Tabuľka 7* uvádza prehľad klinických štúdií.

Istas a kol. (2018) sa v randomizovanej, dvojito zaslepenej, skríženej štúdií zamerali na štúdium vplyvu konzumácie malín na endotelovú funkciu. Účinok bol hodnotený pomocou FMD (flow-mediated dilatation), ktorý predstavuje nezávislý prognostický ukazovateľ endotelovej dysfunkcie. Do štúdie sa zapojilo 10 zdravých mužov vo veku od 18 do 35 rokov. Po 2 a 24 hodinách boli odobrané vzorky plazmy na určenie polyfenolových metabolitov z malín. Ďalej boli počas 24 hodín odoberané vzorky moču. Placebo, ktoré bolo podávané, sa obsahom mikronutrientov a makronutrientov zhodovalo s drinkami pripravenými z mrazených malín, avšak malinová príchuť bola syntetická. Z 10 dobrovoľníkov bolo 8 identifikovaných s metabotypom A a dvaja s metabotypom B. Po 2 hodinách od konzumácie oboch drinkov pripravených z malín bola pozorovaná korelácia medzi ellagovou kyselinou a FMD. Po 24 hodinách bola korelácia medzi glukuronidom urolitínu A a sulfátom urolitínu A a FMD pozorovaná len v skupine, ktorá skonzumovala drink pripravený z 200 g mrazených malín. Tieto dáta naznačujú, že endotelové funkcie by mohli byť zlepšené pomocou skoro absorbovanej kyseliny ellagovej, a takisto neskoršie absorbovanými mikrobiálnymi metabolitmi, ktoré vznikajú v hrubom čreve. V tejto štúdií nebol pozorovaný rozdiel vo vaskulárnej odpovedi na účinky ellagotanínov medzi metabotypom A a metabotypom B. Avšak tento fenomén si zaslúži ďalšie skúmanie. [75]

Quirós-Fernández a kol. (2019) skúmali vplyv hydroxytyrozolu a punikalagínu na endotelové funkcie. Do štúdie bolo zapojených 83 probandov vo veku od 45 do 65 rokov. Probandi boli rozdelení do dvoch skupín ($n_1 = 41$, $n_2 = 43$), pričom užívanie hydroxytyrozolu a punikalagínu trvalo 8 týždňov. Po ňom nasledovala wash-out perióda v trvaní 4 týždňov a ďalších 8 týždňov probandi užívali placebo. Druhá skupina postupovala v opačnom poradí.

Pri užívaní hydroxytyrozolu a punikalagínu došlo k zvýšeniu endotelovej funkcie (merané pomocou FMD). Okrem toho došlo k zníženiu hladín oxidovaného LDL cholesterolu u subjektov, ktorí mali jeho zvýšené hladiny. Takisto v skupine s prehypertenziou a hypertenziou bolo pozorované zníženie systolického krvného tlaku oproti skupine užívajúcej placebo. [76]

5.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie charakterizované zvýšenou glykémiou, ktoré časom vedie k vážnemu poškodeniu srdca, diabetickej angiopatii, retinopatii, nefropatii a neuropatii. [77] V Českej republike bolo v roku 2016 liečených 60 281 osôb s diabetes mellitus 1. typu a 787 324 osôb s diabetes mellitus 2. typu. Ďalších 68 495 osôb bolo liečených na poruchu glukózovej tolerancie. [78] Diabetes mellitus 2. typu je najčastejšou metabolickou chorobou, pričom prediabetes je jeho predstupňom. [79, 80] *Tabuľka 8* uvádza súhrnný prehľad klinických štúdií.

V štúdiu od *Esmailzadeh a kol. (2004)* sa zamerali na pacientov s DM II, ktorí mali zároveň hyperlipidémiu – celkový cholesterol $\geq 5,2$ mmol/L alebo TAG $\geq 2,3$ mmol/L. Pacienti boli počas prvých 8 týždňov sledovaní za účelom stanovenia východiskových hodnôt polyfenolov v ich strave. Ďalších 8 týždňov užívali 40 g/deň koncentrovanej šťavy z granátového jablka. U pacientov došlo k signifikantnému zníženiu celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. TAG a HDL cholesterol neboli ovplyvnené. Autori štúdie došli k záveru, že konzumácia koncentrovanej šťavy z granátového jablka by mohla modifikovať rizikové faktory srdcového ochorenia u hyperlipidemických pacientov, a preto môže byť jej zahrnutie do ich stravy prospešné. [81]

Rock a kol. (2008) sa u diabetických pacientov s DM II zamerali na účinok WPJ (šťavy z granátového jablka) a WPOMxl (polyfenolového extraktu z granátového jablka). U pacientov nedošlo k zmenám lačnej glykémie a glykovaného hemoglobínu A1c. Dôležité je poznamenať, že konzumácia WPJ napriek vysokému obsahu cukru (10%) nezhoršila stav pacientov s DM II. WPJ aj WPOMxl zvýšili asociáciu PON1 s HDL a stabilitu PON1 v sére. To by mohlo viesť k vyšším antioxidantným účinkom PON1 v sére. Asociácia PON1 s HDL chráni lipoproteíny pred oxidáciou. [82]

Szuchman a kol. (2008) overovali antioxidantné účinky šťavy z granátového jablka pomocou exogénneho markera. Na charakterizáciu oxidačného stresu a chorôb s ním spojeným využili N-linoleoyl tyrozín (LT). U pacientov s diabetes mellitus bol pomer oxidovaného LT ku celkovému množstvu LT významne vyšší ako u zdravých jedincov. Po 3 mesiacoch užívania šťavy z granátového jablka došlo u pacientov s diabetom mellitom

k zníženiu oxidácie LT a tiež k zníženiu pomeru oxysterolu ku celkovému cholesterolu, a to o 93 %. [83]

Kutan Fenercioglu a kol. (2010) spravili štúdiu na väčšom počte probandov ako predchádzajúce štúdie a pridali kontrolnú skupinu, ktorá užívala placebo. 56 pacientov s diabetes mellitus 2. typu bez komplikácií užívalo polyfenolový extrakt z granátového jablka, zeleného čaju a kyseliny askorbovej a 58 pacientov užívalo placebo. U pacientov užívajúcich polyfenolový extrakt došlo k významnému zníženiu LDL hladín a zvýšeniu HDL hladín oproti kontrolnej skupine. Ďalej došlo k zvýšeniu hladín glutatiónu a antioxidačnej kapacity čím sa zvýšila antioxidačná aktivita. Takisto bolo pozorované zníženie hladín malóndialdehydu v plazme, čo prispieva k inhibícii peroxidácie lipidov. Táto štúdia naznačila, že použitie potravinového doplnku bohatého na polyfenoly s obsahom extraktu z granátového jablka, extraktu zo zeleného čaju a kyseliny askorbovej môže byť prospešné u pacientov s DM II na prevenciu kardiovaskulárnych komplikácií. [84]

V klinickej štúdií od *Zhang a kol. (2020)* skúmali či by pridanie fruktooligosacharidov (FOS) zvýšilo mikrobiálne metabolity polyfenolov z malín (*Rubus idaeus* L.) u dospelých pacientov s prediabetom a inzulínovou rezistenciou. V malinách bolo identifikovaných 44 polyfenolických zlúčenín, z ktorých 17 bolo ellagotanínov. V plazme a moči bolo identifikovaných 123 polyfenolických metabolitov. V čase užívania malín spolu s FOS boli v referenčnej skupine zaznamenané len mierne zvýšené koncentrácie urolitínov v plazme v porovnaní s časom, keď probandi užívali samotné maliny. Koncentrácie v moči sa pri rovnakom porovnaní výrazne nelíšili. V plazme aj v moči sa vyskytovali zvýšené hladiny urolitínov pri konzumácii malín (bez ohľadu na užívanie FOS) v porovnaní s diétou, ktorá neobsahovala maliny ani ďalšie ovocie a zeleninu, ktorá by mohla byť zdrojom ET. Urolitíny boli vo výrazne nižších koncentráciách v skupine s PreDM-IR oproti referenčnej skupine a užívanie FOS koncentrácie zvýšilo. Štúdia naznačuje zmeny u ľudí s PreDM-IR v schopnosti ich črevného mikrobiómu metabolizovať ellagotaníny a ďalšie polyfenoly na biologicky dostupnejšie metabolity a zároveň možnú zmenu tohto deja pri pravidelnom užívaní FOS. [80]

Z uvedených štúdií vyplýva, že pacienti s prediabetom a diabetes mellitus by mohli benefitovať z konzumácie diéty bohatej na ellagotaníny, poprípade z užívania doplnkov stravy, ktoré obsahujú extrakty z rastlín bohatých na ET. *Zhang a kol. (2020)* skúmal aj ovplyvnenie biodostupnosti urolitínov pri užívaní FOS, čo by mohlo ďalej podporiť účinky týchto molekúl. Na jednoznačné vyhodnotenie vplyvu ellagotanínov pre pacientov s diabetom mellitom by sme potrebovali ďalšie randomizované, dvojito zaslepené klinické štúdie na podporu doterajších pozitívnych výsledkov.

5.3 Antikancerogénne účinky

Zhubné nádorové ochorenia predstavujú v Českej republike druhú najčastejšiu príčinu smrti – *Obrázok 12*. [73] Najčastejším malígnym nádorom u mužov bol v roku 2018 zhubný nádor prostaty, ktorý tvoril 25,0 % všetkých nových ZN u mužov. U žien bol v roku 2018 najčastejším onkologickým ochorením malígnym nádor prsníka, ktorý predstavoval 26,5 % všetkých nových ZN u žien. U oboch pohlaví sa na druhom mieste v diagnostikovaní nových ZN vyskytoval kolorektálny karcinóm, ktorý tvoril 12,4 % novo diagnostikovaných ZN. Na treťom mieste je u oboch pohlaví rakovina priedušnice, priedušiek a pľúc s 11,0 % novo diagnostikovaných ZN. [85]

5.3.1 Kolorektálny karcinóm

V súčasnosti máme slabé klinické dôkazy o chemoprotektívnych účinkoch polyfenolových zlúčenín proti nádorom hrubého čreva a konečníka. ET, EK a urolitíny modifikujú génovú expresiu v *in vitro* kultivovaných zdravých a nádorových bunkách. [86] *Tabuľka 9* uvádza prehľad klinických štúdií.

Nuñez-Sánchez a kol. (2014) skúmali či je možné detegovať urolitíny v tkanivách hrubého čreva u pacientov s kolorektálnym karcinómom. V moči, plazme, zdravom a malígnom tkanive hrubého čreva bolo detegovaných 23 metabolitov ET. Samotné ET detegované neboli. Medzi hlavné urolitíny patrili urolitín A a izourolitín A. Štúdia dokázala akumuláciu urolitínov v hrubom čreve po konzumácii extraktu z granátového jablka, avšak ich biologická aktivita zostala nezodpovedaná. Význam štúdie spočíva v poukazaní na užitočnosť budúcich klinických štúdií, ktoré môžu skúmať vplyv na prevenciu malignít. V štúdiu neboli zaznamenané nežiaduce účinky extraktu ani v jednej zo skupín, ktoré ho užívali. [87] *Nuñez-Sánchez a kol. (2015)* sa ďalej zamerali na posúdenie či príjem extraktu z granátového jablka mení expresiu microRNA v tkanive hrubého čreva. MicroRNA sú biomarkery kolorektálneho karcinómu. Štúdia odhalila významné rozdiely medzi špecifickými microRNA v zdravom a malígnom tkanive a moduláciu rôznych microRNA po príjme extraktu z granátového jablka. Na posúdenie či je za tieto účinky zodpovedný extrakt z granátového jablka potrebujeme ďalšie štúdie, pretože asociácia medzi urolitínmi prítomnými v tkanive a zmenami microRNA nebola dokázaná. [88] V ďalšej klinickej štúdiu od *Nuñez-Sánchez a kol. (2017)* sa sledovali zmeny génovej expresie po príjme extraktu z granátového jablka. V štúdiu došlo k zmenám génovej expresie u pacientov, ktorý užívali extrakt z granátového jablka, no podobne ako v predchádzajúcej štúdiu sme nepozorovali asociáciu medzi metabolitmi, ktoré boli prítomné v tkanive a pozorovanými účinkami. [86]

Na zhodnotenie účinkov ellagotanínov na kolorektálny karcinóm potrebujeme ďalšie klinické štúdie.

5.3.2 Malígny nádor prostaty

ZN prostaty je najčastejší malígny nádor u mužov. [85] Pre rast nádoru je dôležitá angiogenéza, ktorá je stimulovaná tkaninovou hypoxiou. Hypoxiou indukovateľný faktor-1 α (HIF-1 α) a vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) sú látky zodpovedné za indukciu angiogenézy. Štúdia od *Sartippour a kol. (2008)* na základe *in vitro* a *in vivo* testov ukázala, že šťava a extrakt z granátového jablka (*Punica granatum* L.) sú schopné inhibovať angiogenézu nádora ako jeden z niekoľkých potenciálnych mechanizmov na spomalenie rastu nádoru prostaty pri chemopreventívnych aplikáciách. V *in vitro* podmienkach sa s extraktom z granátového jablka štandardizovaným na obsah ellagotanínov (POMx) inkubovali ľudské bunky karcinómu prostaty (LNCaP) a endotelové bunky ľudskej pupočníkovej žily (HUVEC). Sledovali sa výsledky za normoxických a hypoxických podmienok. POMx inhiboval HUVEC za normoxických aj hypoxických podmienok a LNCaP za hypoxických podmienok. Inhibícia rastu HUVEC a LNCaP boli za hypoxických podmienok spojené so znížením koncentrácií proteínu HIF-1 α . V *in vivo* podmienkach sa ľudské bunky karcinómu prostaty (LAPC4) subkutánne aplikovali myšiam so závažnou kombinovanou imunodeficienciou (SCID) a účinky perorálneho podávania POMx na rast nádoru, hustotu mikrociev a expresiu HIF-1 α a VEGF sa stanovili po 4 týždňoch liečby. Veľkosť nádoru u myší s SCID s xenoštepom LAPC4, ktorý bol implantovaný dva týždne pred terapiou s POMx, sa významne zmenšila po terapii s POMx v porovnaní s placebo. [89] Medzi ďalšie mechanizmy, ktoré ovplyvňujú ZN prostaty patrí indukcia proapoptotických mediátorov (Bax a Bak), downregulácia Bcl-2 a Bcl-XL a znížená expresia cyklín-dependentných kináz 2, 4, 6 a cyklínov D1, D2 a E. [20]

Preklinické štúdie, ktoré preukazovali schopnosť šťavy a extraktu z granátového jablka (*Punica granatum* L.) inhibovať ZN prostaty viedli ku klinickým skúškam – *Tabuľka 10* uvádza ich prehľad.

Pantuck a kol. (2006) vykonali prvú klinickú štúdiu, v ktorej bolo pozorované významné predĺženie PSADT po suplementácii šťavy z granátového jablka u 46 mužov s recidivujúcou rakovinou prostaty. Bolo pozorované predĺženie stabilizácie ochorenia a zlepšenie výsledkov laboratórnych testov. Jednalo sa o otvorenú štúdiu. [90]

Stenner-Liewen a kol. (2013) vykonali prvú randomizovanú, placebo kontrolovanú štúdiu, pričom nebol zaznamenaný významný rozdiel medzi skupinou konzumujúcou šťavu z 27,5 % granátového jablka, hruškového pyrú, bieleho čaju, koncentrátu z agáve a arónie a skupinou užívajúcou placebo. [91] V štúdiu od *Paller a kol. (2013)* došlo k významnému predĺženiu PSADT, avšak v štúdiu chýba skupina užívajúca placebo. [92] Randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia od *Freedland a kol. (2013)* nedokázala zníženie 8-hydroxy-2-deoxyguanozínu, ale bolo dokázané, že urolitín A je schopný absorpcie a akumulácie

v tkanivách prostaty, čo viedlo k ďalším klinickým skúškam. [93] V štúdiu od *Thomas a kol. (2014)* bol pozorovaný signifikantný nižší nárast PSA oproti skupine s placebom. [94] Ďalšie tri klinické štúdie od *Pantuck a kol. (2015)*, *Paur a kol. (2017)* a *Jarrard a kol. (2021)* vykonané na pacientoch s ZN prostaty nepotvrdili predĺženie PSADT alebo zníženie PSA oproti skupinám, ktoré užívali placebo. [95–97]

V žiadnej klinickej štúdiu neboli zaznamenané vážne nežiaduce účinky. V štúdiu od *Paller a kol. (2013)* bol pri vyššom dávkovaní suchého extraktu z granátového jablka (3000 mg/deň) zaznamenaný vyšší výskyt hnačky. [92] Klinické štúdie potvrdili, že šťava a extrakty z granátového jablka sú bezpečné, no sľubné výsledky z preklinických štúdií a z otvorenej klinickej štúdie od *Pantuck a kol. (2006)* sa v randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách nepotvrdili. Ďalšie klinické štúdie sú potrebné na zhodnotenie prínosu šťavy a extraktov z granátového jablka, pretože nemáme dostatok dôkazov na to, aby sme vedeli, či môže granátové jablko predchádzať, alebo liečiť ZN prostaty.

Medzi ďalšie rastliny s obsahom ET, ktoré majú vplyv na ZN prostaty patrí *Epilobium sp.* a jej hlavný ellagotanín oenoteín B, ktoré sa používa v tradičnej medicíne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty a adenómu prostaty. Oenoteín B má inhibičný vplyv na proliferáciu buniek ľudského karcinómu prostaty. [98] 70% metanolový extrakt z ovocia rastliny *Terminalia chebula* Retz. inhibuje proliferáciu a indukuje bunkovú smrť v bunkovej línii ľudskej rakoviny prostaty (PC-3) a netumorigénnej imortalizovanej bunkovej línii ľudskej prostaty (PNT1A). [99]

5.3.3 Malígny nádor prsníka

ZN prsníka je najčastejším malígnym ochorením u žien v Českej republike. [85] V súčasnosti máme stále len limitované údaje o chemoprotektívnych účinkoch ellagotanínov na rakovinu prsníka a v budúcnosti je vhodné vykonať ďalšie štúdie, ktoré sa budú zaoberať distribúciou urolitínov do tkaniva prsníka a potenciálnymi účinkami týchto látok v prevencii rakoviny prsníka. *Tabuľka 11* predstavuje prehľad klinických štúdií.

Teixeira a kol. (2017) skúmali biodostupnosť a metabolizmus antokyánov a ellagotanínov z rastliny *Eugenia brasiliensis* Lam. Takisto boli skúmané jej *in vitro* antiproliferatívne účinky voči ZN prsníka. 10 zdravých žien užilo jednorazovo šťavu z tejto rastliny a po dobu 24 hodín boli zbierané vzorky z ich plazmy a moču. Na základe farmakologických profilov sa probandi rozdelili do dvoch skupín na skupinu s nižšou a vyššou exkréciou ET metabolitov v moči. U prvej skupiny dochádzalo k exkrécii urolitínov (hlavne urolitíny A a C) po 4 hodinách od užitia šťavy a exkrécia sa mierne zvyšovala počas 24 hodín. Druhá skupina vykazovala vysoký nárast exkrécie urolitínov (urolitíny A, B, C a D) po 12 hodinách od užitia šťavy. Fenolové metabolity, ktoré boli extrahované zo vzoriek moču po užití

šťavy z *Eugenia brasiliensis* Lam. boli použité pri *in vitro* testoch na bunkovej línii MDA-MB 231 ľudských nádorových buniek prsníka. Na tejto línii boli pozorované antiproliferatívne účinky. Z urolitínov bolo v moči identifikovaných 7 konjugátov – dva izoméry urolitínu A glukuronidu, urolitín C, dva izoméry urolitínu C metyléterglukuronidu, urolitín B glukuronid a urolitín D glukuronid. [36]

Randomizovaná klinická štúdia od *Ávila-Gálvez a kol. (2019)* sa zamerala na metabolizmus polyfenolov nachádzajúcich sa v strave a metylxantínov u pacientov so ZN prsníka. Extrakt, ktorý v štúdii použili mal napodobniť škálu fenolických látok, ktoré sú prítomné v strave alebo potravinových doplnkoch. Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotiť metabolické profilovanie fenolických látok a metylxantínov v malígnom tkanive prsníka a sekundárnym cieľom bolo popísať toto profilovanie v zdravom tkanive prsníka, plazme a v moči u pacientov so ZN prsníka a ďalej popísať antiproliferatívne, cytotoxické, estrogénové a antiestrogénové účinky, ktoré zmes metabolitov vykazuje. 101 metabolitov bolo identifikovaných v moči, 69 v plazme, 39 v zdravom tkanive a 33 v malígnom tkanive prsníka. Medzi metabolitmi, ktoré boli identifikované v malígnom tkanive sa nachádzal aj urolitín-A-3-O-glukuronid, urolitín-B-3-O-glukuronid a urolitín-B-3-O-sulfát. Metabolity, ktoré boli v malígnom tkanive prsníka identifikované nevykazovali *in vitro* antiproliferatívne, cytotoxické, estrogénne a antiestrogénne účinky. Pacienti užívali kapsule od diagnózy potvrdenej biopsiou po operáciu. Kapsule mohli byť užívané naraz alebo rozdelené počas dňa, pričom denná dávka predstavovala 3 kapsule. Kontrolovaná skupina neužívala žiadne kapsule alebo placebo. Počas štúdie sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky. [100]

5.3.4 Ďalšie typy malígnych nádorov

V Českej republike je každoročne diagnostikovaných asi 800 žien so ZN krčka maternice. Ročne tomuto ochoreniu podľahne približne 300 žien. Ochorenie sa prakticky týka žien v každom veku, ale prevalencia začína narastať po 25. roku života a začína klesať po 70. roku života. [101] V posledných rokoch sa dáva dôraz na prírodné produkty rastlinného pôvodu ako látky s antikancerogénnymi účinkami bez závažných nežiaducich účinkov. [102] V súčasnosti neboli vykonané klinické štúdie, ktoré sa týkajú ellagotanínov a rakoviny krčka maternice. Preklinické štúdie nám ukazujú potenciálne účinky ET. Punikalagín a EK z *Punica granatum* L. boli schopné regulovať apoptózu na cervikálnej bunkovej línii HeLa a bunkovej línii NIH-3T3. [103] Korilagín a EK z *Persicaria chinensis* (L.) H. Gross vykazovali silné inhibičné účinky na cervikálnu bunkovú líniu SiHa. [51]

5.4 Antimikrobiálne a antiparazitárne účinky

Antibiotiká predstavujú nezastupiteľnú skupinu liečiv v medicíne. Obdobie medzi rokmi 1960 až 1980 sa označuje ako zlatá doba antibiotík. V tomto období bola objavená väčšina

antibiotík. Dnes sa v stále väčšej miere stretávame s antibiotickou rezistenciou, ktorá nám významne sťažuje liečbu bakteriálnych ochorení. Preto sa dnes hľadajú nové látky, ktoré by mali účinok na rezistentné baktérie. Sekundárne metabolity rastlín by mohli slúžiť ako prekursor pre nové antimikrobiálne látky. [104] Punikalagín inhibuje rast *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a metecilín-rezistentného *Staphylococcus aureus*. [105] V ďalšej štúdii vykazovali ET z *Punica granatum* L. inhibíciu patogénnych druhov *Clostridia* a *Staphylococcus aureus*. Probiotické baktérie *Bifidobacterium* spp. a *Lactobacillus* spp. neboli negatívne ovplyvnené a suplementácia s extraktom z *Punica granatum* L. ich rast dokonca podporovala. Z toho vyplýva, že ET vykazujú okrem selektívnych antimikrobiálnych účinkov na patogénne baktérie aj selektívne prebiotické účinky. [106, 107] U *Helicobacteria pylori* izolovaného od pacientov s peptickým vredom bola pozorovaná antimikrobiálna aktivita urolitínov. Urolitín A a B vykazovali antibakteriálnu aktivitu voči *Yersinia enterocolitica*. [104]

Ďalším z účinkov, ktoré ET vykazujú je antivírusový účinok. Etanolový extrakt z listov *Punica granatum* L. je aktívny voči vírusu Zika. [108] Eugeniín z rastlín *Geum macrophyllum* Willd. a *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry vykazuje aktivitu voči herpes simplex vírusu. Eugeniín pôsobí inhibične na syntézu vírusovej DNA. [109] Punikalagín je účinný voči vírusu chrípky typu A, kde inhibuje uvoľňovanie vírusu z infikovaných buniek. [110] Punikalagín a kyselina ellagová boli testované aj voči novému koronavírusu. Oboje vykazovali inhibičný efekt na aktivitu hlavnej proteázy SARS-CoV-2. [111]

Rastlina *Ocotea odorifera* (Vell.) Rohwer z čeľade Lauraceae (vavrínovité) sa v tradičnej medicíne používa na liečbu dermatóz. Yamaguchi a kol. (2011) použili kvasinku *Candida parapsilosis* kmeň ATCC 22019 na stanovenie minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) a fungicídnej koncentrácie tellimagrandínu II izolovaného z listov tejto rastliny. Hydroalkoholový extrakt z listov vykazoval antifungálnu aktivitu voči kvasinke *Candida parapsilosis* kmeň ATCC 22019 s MIC = 12,5 µg/ml. Tellimagrandín II, ktorý bol izolovaný z tejto rastliny vykazoval antifungálnu aktivitu s MIC = 1,5 µg/ml. Pomocou elektrónovej mikroskopie bolo potvrdené morfológické poškodenie buniek kvasinky. Ďalej sa zistil synergický účinok s nystatínom, amfotericínom B a flukonazolom, ktorý vyžaduje ďalšiu štúdiu. [50] V odbornej literatúre je popísaný taktiež antifungálny účinok korilagínu a phyllantusiínu C na kvasinky *Candida albicans* a *Cryptococcus neoformans*. [112] Punikalagín vykazuje antifungálnu aktivitu voči *Cryptococcus neoformans*. [105]

V súčasnosti je taktiež dôležité hľadanie nových látok, ktoré pôsobia proti parazitu rodu *Plasmodium*, ktorý spôsobuje maláriu. Na aktuálne využívané liečivá existuje významná rezistencia. Ellagová kyselina vykazuje *in vitro* aktivitu voči *Plasmodium falciparum*. Hem, ktorý

je uvoľnený z hemoglobínu, je oxidovaný na hematín a následne premenený na hemozoín, ktorý je pre *Plasmodia* neškodný. EK inhibuje tvorbu β -hematínu *in vitro*. [113]

5.5 Gastrointestinálny systém

Klinické štúdie v oblasti vplyvu ellagotanínov na gastrointestinálny trakt sa venujú rôznym gastrointestinálnym ochoreniam – *Tabuľka 12* uvádza ich prehľad.

Leung a kol. (2006) sa zamerali na využitie tradičnej čínskej medicíny pri hnačke sprevádzanej syndrómom dráždivého čreva. V štúdiu boli zapojení pacienti, ktorí spĺňali Rímske kritéria II. Bylinný extrakt bol inšpirovaný pozorovaniami na čínskych pacientoch, ktorí trpeli hnačkou pri syndróme dráždivého čreva a obsahoval 11 rastlín. Medzi vybranými rastlinami bola aj *Punica granatum* L., preto môžeme predpokladať prítomnosť ellagotanínov v danom extrakte. Použitie bylinného extraktu nevedlo k zlepšeniu symptómov a kvality života oproti skupine užívajúcej placebo. [114] Na štúdiu, ktorá skúmala prínos ajurvédského bylinného prípravku na hnačku pri syndróme dráždivého čreva sa zamerala aj výskumná skupina *Lauche a kol. (2016)*. Bylinný prípravok, ktorý skúmali, obsahoval kari (*Murraya koenigii* (L.) Spreng.), granátové jablko (*Punica granatum* L.) a kurkumu (*Curcuma longa* L.). Užívanie bylinného prípravku nepomohlo upraviť symptómy a kvalitu života oproti placebo. Jedna tretina pacientov počas štúdie hlásila mierne nežiaduce účinky. [116]

Ukazuje sa, že polyfenoly a ellagotaníny zo stravy by mohli mať významnú úlohu v modulácii chronického zápalu. To by mohlo mať významný účinok pre pacientov so zápalovými ochoreniami čriev. *Kamali a kol. (2015)* skúmali efekt vodného extraktu zo šupky *Punica granatum* L. u pacientov s ulceróznou kolitídou. Oproti placebo kontrolovanej skupine došlo v skupine užívajúcej sirup s extraktom k zlepšeniu symptómov ulceróznej kolitídy. [115] *Scaioli a kol. (2019)* u pacientov s diagnostikovanou ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou v stabilnej klinickej remisii skúmali vplyv šťavy z granátového jablka na hladiny kalprotektínu v stolici. Kalprotektín je kalcium väzobný proteín uvoľňovaný z monocytov a neutrofilov, ktorý poukazuje na zápal sliznice a pomocou neho môžeme predpovedať riziko recidívy ochorenia. U pacientov užívajúcich šťavu došlo k poklesu kalprotektínu oproti skupine s placebo a predpokladá sa možnosť prevencie relapsov alebo minimalizácie ich závažnosti, ktoré však vyžadujú ďalšie štúdium. [118]

V skorých fázach tehotnosti trpí asi 50 % tehotných žien nevoľnosťou a zvracaním a ďalších 25 % tehotných žien obťažuje nevoľnosť bez zvracania. Pre zmiernenie ťažkostí pri samoliečení tehotenskej nevoľnosti a zvracania sa môžu užiť vitamíny skupiny B a extrakt zo zázvoru. [119] *Abdolhosseini a kol. (2017)* vykonali klinickú štúdiu, pri ktorej sa zamerali na účinnosť sirupu z granátového jablka a mäty na tehotenskú nevoľnosť a zvracanie. V skupine tehotných žien, ktoré užívali sirup, došlo k signifikantnému poklesu nevoľnosti

a zvracania. Užívanie sirupu viedlo k poklesu PUQE-24 skóre, ktoré popisuje závažnosť tehotenskej nevoľnosti a zvracania. [117]

5.6 Centrálny nervový systém

Strava bohatá na ovocie a zeleninu s vysokým obsahom antioxidantov má vplyv na kognitívne funkcie a tieto látky sa spájajú s neuroprotektívnymi účinkami. [120] *Tabuľka 13* zhrňuje základné údaje ku klinickej štúdii so šťavou z granátového jablka.

Siddarth a kol. (2020) skúmali vplyv dlhodobej konzumácie šťavy z granátového jablka na pamäť. ET a ich metabolity z *Punica granatum* L. by mohli znižovať oxidačný stres a zápal v mozgu a tým napomáhať zdraviu počas starnutia. Pamäť bola hodnotená po 6 a 12 mesiacoch užívania šťavy. Meranie pamäte prebiehalo pomocou testu zrakovej a priestorovej pamäte a selektívneho testu pripomenutia. Schopnosť učiť sa vizuálne informácie počas opakovaných pokusov učenia, sa zachovala u jedincov, ktorí pili šťavu z granátového jablka a v skupine, ktorá užívala placebo došlo k poklesu tejto schopnosti. [120]

5.7 Muskuloskeletálny systém

Starnutie je spájané so stratou svalovej hmoty a poklesom eliminácie dysfunkčných mitochondrií. Mitochondriálna dysfunkcia a znížená produkcia adenozíntrifosfátu vedie k poklesu výkonnosti a zvyšovaniu únavy kostrového svalu. Urolitín A stimuloval mitofágiu a zlepšoval svalové funkcie u starých zvierat a na modeloch svalovej dystrofie. [121] *Tabuľka 14* uvádza prehľad klinických štúdií.

Andreux a kol. (2019) uskutočnili prvú klinickú štúdiu, v ktorej podávali urolitín A ľuďom. Primárny cieľ štúdie bol v overení bezpečnostného profilu urolitínu A. Na základe preklinických štúdií bola najnižšia podávaná dávka nastavená na 250 mg urolitínu A. Ďalšie podávané dávky boli 500 mg, 1000 mg a 2000 mg. Ďalej sa autori zaoberali vplyvom urolitínu A na hladiny plazmatických acylkarnitínov a mitochondriálnou génovou expresiou kostrového svalstva u starších ľudí. So stúpajúcim vekom dochádza k poklesu schopnosti buniek eliminovať dysfunkčné prvky. Mitofágia je dej, ktorý označuje degradáciu dysfunkčných mitochondrií v rámci bunky. Pri zníženej mitofágii vo vyššom veku dochádza k zhoršenej funkcii mitochondrií v kostrovom svale, čo má za následok zníženie svalovej sily a spomalenie rýchlosti chôdze. To vedie k myšlienke, že zlepšenie mitochondriálnych funkcií pomocou obnovenia mitofágie by mohlo viesť k zastaveniu alebo oddialeniu vekom podmieneného poklesu zdravia svalov. [68]

250 mg urolitínu A podávaného počas 28 dní nezlepšovalo mitochondriálne biomarkery. Pri dávkach 500 mg a 1000 mg došlo k významnému zlepšeniu mitochondriálneho zdravia. V týchto skupinách došlo k zníženiu hladín acylkarnitínov, ktoré predstavujú formu mastných

kyselín schopnú prestúpiť do mitochondrie, kde sa môžu zapojiť do oxidácie mastných kyselín. Plazmatické hladiny acylkarnitínov korelujú s mitochondriálnymi funkciami a sú používané ako diagnostické biomarkery pri mitochondriálnych ochoreniach pri poruchách oxidácie mastných kyselín. Analýza génovej expresie génov spojených s mitofágiou bola využitá pre hodnotenie suplementácie s urolitínom A. V skupinách užívajúcich 500 a 1000 mg bola pozorovaná zvýšená expresia týchto génov v ľudskom svalu. Pravidelné užívanie urolitínu A zlepšovalo mitochondriálne a bunkové zdravie a nutričná intervencia urolitínu A by mohla byť prospešná pre podporu zdravej svalovej funkcie počas života. Počas štúdie nedošlo k závažným nežiaducim účinkom. [68]

Liu a kol. (2022) skúmali vplyv perorálneho podávania urolitínu A na vzdialenosť, ktorú zvládli ľudia prejsť za 6 minút, na svalovú vytrvalosť v svaloch rúk a nôh a biomarkery spojené s mitochondriálnym a bunkovým zdravím. U ľudí užívajúcich urolitín A došlo k signifikantnému zlepšeniu svalovej vytrvalosti v svaloch rúk a nôh. Hladiny acylkarnitínov, ceramidov a C-reaktívneho proteínu v plazme sa znížili. Tieto biomarkery poukazujú na mitochondriálne zdravie. Avšak vzdialenosť, ktorú dokázali ľudia prejsť za 6 minút a maximálna produkcia ATP v svalu ruky nemali signifikantné zlepšenie v skupine užívajúcej urolitín A oproti placebo. Aj napriek tomu by dlhodobé užívanie urolitínu A mohlo mať pozitívny vplyv na svalovú vytrvalosť a biomarkery v plazme. Počas štúdie neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky ani v jednej zo skupín. Na potvrdenie týchto tvrdení vyslovujú autori potrebu ďalších štúdií. [121]

5.8 Pohlavný systém

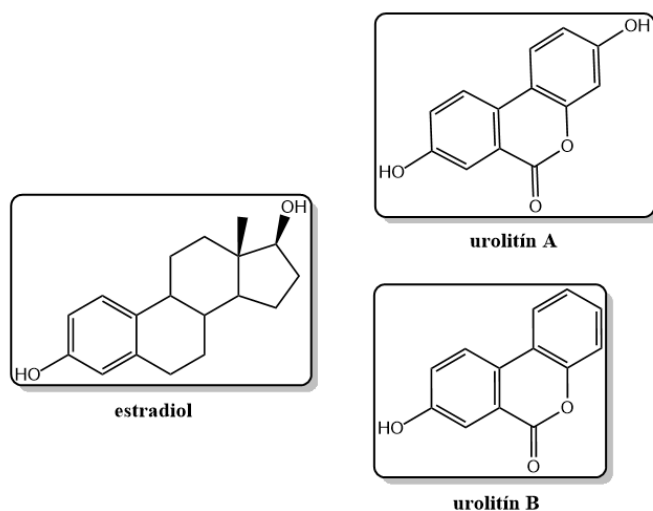
Ellagotaníny patria medzi fytoestrogény spolu so stilbénmi, kumestanmi, izoflavónmi a lignánmi. Fytoestrogény sú látky polyfenolovej povahy, ktoré majú štrukturálnu podobnosť s 17- β -estradiolom. V závislosti na ich dávke vykazujú estrogénnu alebo antiestrogénnu aktivitu. V nízkych dávkach pôsobia ako estrogén a vo vysokých dávkach blokujú účinky estrogénu naviazaním na jeho receptory. Zatiaľ, čo stilbény a kumestany nepodliehajú mikrobiálnej transformácii, ellagotaníny, izoflavóny a lignány musia byť metabolizované črevnou mikroflórou na biodostupnejšie produkty – *Tabuľka 6*. [8]

Tabuľka 6 – Fytoestrogény a ich metabolity.

Fytoestrogén	Produkt metabolizmu mikrobioty
Stilbény	Nepodliehajú mikrobiálnej transformácii
Kumestany	
Izoflavóny	Equol
Ellagotaníny	Urolitíny
Lignány	Enterolignány, enterodiol, enterolaktón

Zdroj – Landete a kol. (2016) [8].

Ellagotaníny a urolitíny vykazujú nižšiu estrogénovú aktivitu ako ostatné skupiny fytoestrogénov. [8] V súčasnosti sa študuje možnosť urolitínov pôsobiť ako SERM (selektívne modulátory estrogénových receptorov) a ich účinok v tkanivách závislých od hormónov. SERM sa využívajú na liečbu malígneho nádoru prsníka, problémov s neplodnosťou, postmenopauzálnymi problémami (napr. návaly tepla a osteoporóza) a ako hormonálna substitučná terapia. Syntetické liečivá patriace do SERM vykazujú nežiaduce účinky, ktorým by sme sa zavedením fytoestrogénov so štruktúrnou a funkčnou podobnosťou s estrogénmi, mohli vyhnúť. [122] Na štruktúrnu podobnosť medzi urolitínmi a estradiolom poukazuje *Obrázok 13*.



Obrázok 13 – Štruktúrna podobnosť medzi molekulou estradiolu a urolitínmi

Sreeja a kol. (2012) vo svojej štúdií došli k záveru, že extrakt z perikarpu granátového jablka má schopnosť pôsobiť ako SERM. [123] Randomizovaná klinická štúdia od *Ávila-Gálvez a kol. (2019)* však nepotvrdila estrogénové alebo antiestrogénové účinky metabolitov, ktoré boli identifikované v malígnom tkanive prsníka (urolitín-A-3-O-glukuronid, urolitín-B-3-O-glukuronid a urolitín-B-3-O-sulfát) po užívaní kapsúl s obsahom extraktu z granátového jablka, pomaranču, citrónu, kaka, olív, hroznových semienok a resveratrolu. [100] Kyselina ellagová vykazovala estrogénovú aktivitu na estrogénových receptoroch α a antiestrogénovú aktivitu na estrogénových receptoroch β na bunkovej línii HeLa. [124] Ďalšia štúdia však estrogénovú alebo antiestrogénovú aktivitu kyseliny ellagovej nepotvrdzuje. [125] *Tabuľka 15* zhrňuje základné údaje ku klinickej štúdií s dubovým extraktom.

Ferianec a kol. (2020) sledovali vplyv užívania štandardizovaného extraktu z *Quercus robur* L. (Robuvit®) na kvalitu života počas zotavovania pacientiek po hysterektómii. Medzi symptómy, ktoré boli sledované patrila únava, bolesť hlavy, nevoľnosť, depresia a bolesť. Patofyziológia pooperačných stavov po hysterektómii nie je úplne objasnená. Jednou

z možných príčin je oxidačný stres a tvorba voľných radikálov. Robuvit® obsahuje minimálne 40 % ellagotanínov. Medzi prítomné ET patria roburíny A, B, C, D a E, veskalagín, kastalagín a kyselina ellagová. Pacientky vyplňali dotazník SF-36, na základe ktorého došlo v skupine užívajúcej Robuvit® k signifikantnému terapeutickému efektu. Po 4 týždňoch bolo u pacientiek užívajúcich Robuvit® pozorované zlepšenie celkového zdravotného stavu (+16,5 %), sociálneho fungovania (+22,5 %) a duševného zdravia (+11,7 %) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Na rozdiel od toho, pacientky, ktoré užívali placebo pozorovali významné zhoršenie fyzického zdravia (-37,8 %) a celkového zdravia (-3 %). Po 8 týždňoch sa výsledky v oboch skupinách neodlišovali, čo naznačuje, že došlo k úplnému zotaveniu a rekonvalescencii. Markery oxidatívneho stresu a hladiny MMP-9 boli po 4 týždňoch suplementácie v skupine užívajúcej Robuvit® nižšie ako v skupine užívajúcej placebo. Po 8 týždňov sa hladiny MMP-9 v oboch skupinách neodlišovali. Hladiny MMP-2 sa v oboch skupinách neodlišovali po celý čas. Daná štúdia naznačuje, že užívanie štandardizovaného extraktu s obsahom ellagotanínov zlepšuje pooperačnú rekonvalescenciu a znižuje oxidačný stres. Autori uvádzajú, že štúdia má obmedzenia z hľadiska používania dotazníka v domácom prostredí pacientiek a v nízkom počte probandov. Preto by sa výsledky štúdie mali potvrdiť vo väčšej štúdii. [126]

5.9 Osteoporóza

Osteoporóza je systémové ochorenie skeletu, pri ktorom dochádza k zníženiu množstva organickej a minerálnej kostnej zložky, porušeniu mikroarchitektúry kostného tkaniva a jeho zníženej kvalite. Najväčšiu časť pacientov s osteoporózou tvoria ženy po menopauze, no postihovať môže aj mužov a mladšie osoby. [127] Ellagotaníny a z nich vznikajúce urolitíny majú potenciál byť využité pri liečbe postmenopauzálny osteoporózy. [122] V súčasnosti nemáme žiadne klinické štúdie, ktoré by dokazovali účinok ET a urolitínov u ľudí. V odbornej literatúre nájdeme viaceré štúdie vykonané na zvieratách. Tieto štúdie naznačujú, že urolitíny majú terapeutický potenciál pri liečbe osteoporózy cez rôzne mechanizmy a v konečnom dôsledku tak majú možnosť inhibovať osteoklastogézu indukovanú pomocou RANKL a reguláciou zápalového procesu a oxidačného stresu potlačiť tvorbu osteoklastov. [128–130]

Korilagín dokázal u myší, ktoré mali indukovanú osteoporózu, v závislosti na jeho dávke potláčať diferenciáciu osteoklastov a obnoviť stratu kostnej hmoty vyvolanú nedostatkom estrogénu. [131] Extrakt z *Rubus parviflorus* L. s hlavným obsahom sanguiínu H-6 vykazoval antiresorbčnú aktivitu na kostné tkanivo *in vitro*. [45] Geraniín izolovaný z rastliny *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn. podporuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov *in vitro*. [132, 133]

5.10 Benígna hyperplázia prostaty

Benígna hyperplázia prostaty je najčastejší nezhubný novotvar, ktorý postihuje mužov hlavne po 50. roku života a prevalencia tohto ochorenia sa vekom zvyšuje. Ochorenie obvykle mužov neohrozuje na živote, avšak zhoršuje kvalitu života. [134, 135] V rámci klinických skúšok máme v súčasnosti jednu, ktorá sa zaoberá týmto ochorením – *Tabuľka 16*.

Esposito a kol. (2021) skúmali vplyv extraktu z *Epilobium angustifolium* L. na benígnu hyperpláziu prostaty. Extrakt bol štandardizovaný a obsahoval ≥ 15 % oenoteínu B. Hoci u pacientov nebolo pozorované zmenšenie objemu prostaty a zníženie hladín PSA, došlo k zlepšeniu kvality života. V dotazníku Medzinárodného skóre prostatických symptómov došlo k zníženiu počtu bodov, čo naznačuje zlepšenie symptómov. U pacientov bolo pozorované zníženie postmikčného rezidua a noktúrie. Nežiaduce účinky extraktu z *Epilobium angustifolium* L. neboli počas štúdie hlásené. [136]

5.11 Ústna dutina a zuby

Ellagotaníny by vďaka svojim antioxidantným, protizápalovým a antibakteriálnym vlastnostiam mohli predstavovať vhodné látky na zmiernenie problémov v dutine ústnej, ako sú napríklad gingivitídy, stomatitídy a paradontitídy. [137] *Tabuľka 17* zhrňuje klinické štúdie na túto tému.

Bansal a kol. (2015) skúmali vplyv troch rôznych ústnych vôd na zastúpenie *Streptococcus mutans* v slinách a index zubného povlaku. Všetky tri ústne vody významne znižovali počet baktérií *Streptococcus mutans* v slinách a index zubného povlaku. 0,2% ústna voda s chlórhexidínom mala najlepšie výsledky zo všetkých v rámci znižovania počtu baktérií *Streptococcus mutans* a 15% ústna voda s *Punica granatum* L. mala lepší antimikrobiálny účinok ako 10% ústna voda s *Achyranthes aspera* L. V rámci znižovania povlaku boli ústne vody rovnako efektívne. Štúdia navyše ukázala, že aj krátkodobé použitie ústnej vody viedlo k zlepšeniu stavu u detí. Chlórhexidínové ústne prípravky sú v zubnom lekárstve využívané s obľubou už niekoľko desaťročí. Ich nevýhoda spočíva v zmene vnímania chuti a zafarbení mäkkých tkanív a zubov po dlhšej dobe používania. Z dôvodu hľadania nových alternatív sa v tejto štúdii zamerali na porovnanie chlórhexidínu s dvoma prírodnými extraktmi. [138]

Mishra a kol. (2019) skúmal vplyv 4 rôznych ústnych vôd na množstvo *Streptococcus mutans* v slinách u detí vo veku od 8 do 15 rokov. Ústna voda s *Punica granatum* L. vykazovala maximálnu redukciu v počte baktérií *Streptococcus mutans* v slinách. Ďalej nasledovala ústna voda s *Terminalia chebula* Retz. a najmenší účinok mala ústna voda s *Vitis vinifera* L. Avšak, rozdiely medzi jednotlivými ústnymi vodami neboli významné. Preto sa predpokladá, že používanie ústnych vôd s extraktom z jednotlivých rastlín môže prispievať k zníženiu kazivosti zubov a mať pozitívny vplyv na orálne zdravie u detí. [139]

Až 20 % populácie trpí opakujúcou sa aftóznou stomatitídou. Príčiny tohto ochorenia sú stále nejasné a na jeho liečbu sa využívajú rôzne liečivá zo skupín anestetík, kortikosteroidov, antiseptík a antibiotík. Extrakty z rastlín by mohli predstavovať efektívnejšie a bezpečnejšiu liečbu pre pacientov. *Darakhshan a kol. (2019)* sa v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií zamerali na účinok gélu s extraktom zo šupky granátového jablka. Hodnotilo sa skrátenie trvania, urýchlenie hojenia a redukcia bolesti u pacientov, ktorí trpia opakujúcou sa aftóznou stomatitídou. Efekt sa hodnotil pred použitím gélu a následne v 3., 5. a 7. deň. Trvanie hojenia sa v skupine používajúci gél z granátového jablka skrátilo z 7,09 na 4,91 dňa a gél bol efektívny aj v redukcii bolesti oproti skupine používajúcej placebo. Na 7. deň nemal ani jeden pacient zo skupiny používajúci gél bolestí. [137]

6. Vplyv ellagotanínov na ľudský organizmus – prehľadové tabuľky

V nasledujúcej kapitole sa nachádzajú prehľadové tabuľky spojené s klinickými štúdiami a ellagotanínmi.

Tabuľka 7 – Prehľad klinických skúšok – kardiovaskulárny systém.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Istas a kol. (2018) [75]</i>	Zdraví muži	10	Mrazené maliny, z ktorých bol pripravený drink o objeme 592 ml	200 g mrazených malín (odpovedá 201 mg polyfenolov)	Jednorazová konzumácia	Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, trojramenná, skrížená	Hladiny EK, urolitínu A glukuronidu a urolitínu A sulfátu korelovali so zlepšením FMD, ktoré bolo zmerané po 2 a 24 hodinách od konzumácie šťavy.
				400 g mrazených malín (odpovedá 403 mg polyfenolov)			
<i>Quirós-Fernández a kol. (2019) [76]</i>	Zdraví, dospelí jedinci v strednom veku	84	Kapsuly s hydroxytyrozolom a punikalagínom	9,9 mg hydroxytyrozolu, 195 mg punikalagínu v dennej dávke	20 týždňov	Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, skrížená	Došlo k významnému zvýšeniu FMD oproti skupine užívajúcej placebo.

Tabuľka 8 – Prehľad klinických skúšok – diabetes mellitus.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Esmailzadeh a kol. (2004) [81]</i>	Pacienti s DM II a hyperlipidémiou	22 (14 žien a 8 mužov)	Šťava z granátového jablka	40 g/deň koncentrovanej šťavy z granátového jablka	8 týždňov	Otvorená	Došlo k signifikantnému zníženiu hladín celkového cholesterolu a LDL. Nedošlo však k zmenám hladín TAG a HDL.
<i>Rock a kol. (2008) [82]</i>	Pacienti s DM II	30 (10 žien a 20 mužov)	Šťava z granátového jablka (WPJ) a polyfenolový extrakt z granátového jablka (WPOMxl)	50 ml/deň WPJ (10 žien a 10 mužov)	4 týždne	Otvorená	Nepozoroval sa žiaden signifikantný efekt WPJ alebo WPOMxl na hladiny lačnej glykémie alebo glykovaného hemoglobínu A1c. Pri WPJ aj WPOMxl došlo k zvýšeniu asociácie PON1 a HDL.
				5 ml/deň WPOMxl (10 mužov)	6 týždňov		

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Szuchman a kol. (2008) [83]</i>	Diabetickí pacienti s hypercholesterolémiou	11 pacientov s DM, 6 pacientov s hypercholesterolémiou a 10 zdravých jedincov	Šťava z granátového jablka	50 ml/deň (obsahovalo 1,5 mmol polyfenolov)	3 mesiace	Otvorená	U pacientov došlo k zníženiu oxidácie exogénneho markeru LT po konzumácii šťavy z granátového jablka.
<i>Kutan Fenercioglu a kol. (2010) [84]</i>	Pacienti s DM II bez komplikácií	114 – 56 užívalo polyfenolový extrakt a 58 placebo	Extrakt bohatý na polyfenoly z granátového jablka, zeleného čaju a kyseliny askorbovej	Extrakt z granátového jablka – 500 mg, extrakt zo zeleného čaju – 300 mg a kyselina askorbová 60 mg	3 mesiace	Randomizovaná	V skupine, ktorá užívala polyfenolový extrakt došlo k signifikantnému zníženiu LDL a zvýšeniu HDL oproti skupine, ktorá užívala placebo.
<i>Zhang a kol. (2020) [80]</i>	Dospelí s prediabetom a inzulínovou rezistenciou (PreDM-IR)	30	Čerstvé maliny a FOS	2 skupiny – 1 šálka čerstvých malín a 8 g FOS denne, 1 šálka čerstvých malín bez FOS	Celkom 12 týždňov (4 týždne + washout perióda + 4 týždne)	Randomizovaná, skrížená	V PreDM-IR skupine boli pozorované zmeny pri metabolizme polyfenolov pri užívaní FOS.

Tabuľka 9 – Prehľad klinických skúšok – kolorektálny karcinóm.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
Nuñez- Sánchez a kol. (2014) [87]	Pacienti s CRC	52 (19 pacientov – kontrolná skupina, 17 pacientov – extrakt č. 1, 16 pacientov – extrakt č. 2)	Extrakt z granátového jablka (2 druhy) – obe skupiny užívali 900 mg/deň extraktu rôzneho zloženia	900 mg/deň pri oboch extraktoch	15 dní	Randomizovaná, paralelne usporiadaná	V tkanivách hrubého čreva sa po konzumácii extraktu z granátového jablka nachádzalo významné množstvo derivátov EK a urolitínov.
				Extrakt č. 1 mal nízky pomer punikalagín : EK – 72 mg/g punikalagínu, 2 mg/g punikalínu a 294 mg/g EK derivátov			
				Extrakt č. 2 mal vysoký pomer punikalagín : EK – 155 mg/g punikalagínu, 5,4 mg/g punikalínu a 28 mg/g EK derivátov			

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Nuñez-Sánchez a kol. (2015) [88]</i>	Pacienti s CRC	45 (10 pacientov – kontrolná skupina, 19 pacientov – extrakt č. 1, 16 pacientov – extrakt č. 2)	Extrakt z granátového jablka (2 druhy) – obe skupiny užívali 900 mg/deň extraktu rôzneho zloženia	Extrakt s obsahom 72 mg/g punikalagínu, 2 mg/g punikalínu a 294 mg/g EK derivátov	5–35 dní	Randomizovaná, dvojito zaslepená, kontrolovaná	Hodnotila sa expresia microRNA. U pacientov užívajúcich extrakt došlo k zmenám microRNA, no asociácia medzi urolitínmi prítomnými v tkanive a týmito zmenami nebola dokázaná.
				Extrakt s obsahom 155 mg/g punikalagínu, 5,4 mg/g punikalínu a 28 mg/g EK derivátov			
<i>Nuñez-Sánchez a kol. (2017) [86]</i>	Pacienti s CRC	45 (10 pacientov – kontrolná skupina, 19 pacientov – extrakt č. 1, 16 pacientov – extrakt č. 2)	Extrakt z granátového jablka (2 druhy) – obe skupiny užívali 900 mg/deň extraktu rôzneho zloženia	Extrakt s obsahom 72 mg/g punikalagínu, 2 mg/g punikalínu a 294 mg/g EK derivátov	5–35 dní	Randomizovaná	Hodnotila sa expresia génov súvisiacich s CRC. V štúdií došlo k zmenám génovej expresie tkaniva hrubého čreva v skupinách, ktoré užívali extrakt oproti kontrolnej skupine.
				Extrakt s obsahom 155 mg/g punikalagínu, 5,4 mg/g punikalínu a 28 mg/g EK derivátov			

Tabuľka 10 – Prehľad klinických skúšok – zhubné nádory prostaty.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Pantuck a kol. (2006)</i> [90]	BCR	46	Šťava z granátového jablka	236,5 ml/deň (ekvivalent 570 mg/deň GK)	33 mesiacov	Fáza II – otvorená	Štatisticky významné predĺženie PSADT
<i>Stenner-Liewen a kol. (2013)</i> [91]	68 % CRPC 32 % BCR	87	Zmes šťavy z 27,5 % granátového jablka plus hruškové pyrė, biely čaj, koncentrát z agáve, arónia	2 skupiny – 500 ml/deň (ekvivalent 1147 mg/deň GK) + 250 ml/deň a placebo	4 týždne + 4 týždne	Fáza II – dvojito zaslepená, randomizovaná placebo kontrolovaná	Nezistili sa signifikantné rozdiely medzi podávaním šťavy a placebo
<i>Paller a kol. (2013)</i> [92]	BCR	80	Suchý extrakt z granátového jablka v kapsulách	2 skupiny – 1000 mg/deň a 3000 mg/deň	18 mesiacov	Fáza II – dvojito zaslepená, randomizovaná	Došlo k významnému predĺženiu PSADT, ale autori vyslovujú potrebu placebo kontrolovaných štúdií
<i>Freedland a kol. (2013)</i> [93]	Pacienti pred neoadjuvantnou liečbou (radikálna prostatektómia)	69	Suchý extrakt z granátového jablka v kapsulách	2 skupiny – 2000 mg/deň (ekvivalent 1200 mg/deň GK) a placebo	4 týždne	Fáza II – dvojito zaslepená, randomizovaná	Nedošlo k signifikantnému zníženiu 8-hydroxy-2-deoxyguanozínu, ale bolo dokázané, že urolitín A je schopný absorpcie a akumulácie v tkanivách prostaty

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Thomas a kol. (2014)</i> [94]	60 % AS 40 % WW	199	Suchý extrakt z granátového jablka, zeleného čaju, brokolice a kurkumy v kapsulách	2 skupiny – 30 mg/deň a placebo	6 mesiacov	Fáza II – dvojito zaslepená, randomizovaná placebo kontrolovaná	Bol zaznamenaný signifikantný nižší nárast PSA oproti skupine s placebo
<i>Pantuck a kol. (2015)</i> [95]	BCR	183	Tekutý extrakt a šťava z granátového jablka	3 skupiny – tekutý extrakt 236,5 ml/deň (ekvivalent 776 mg/deň GK), šťava, placebo	12 mesiacov	Fáza III – dvojito zaslepená, randomizovaná placebo kontrolovaná	Extrakt z granátového jablka významne nepredžil PSADT u pacientov s ZN prostaty so stúpajúcim PSA
<i>Paur a kol. (2017)</i> [96]	Pacienti pred neoadjuvantnou liečbou (radikálna prostatektómia alebo vysokodávková rádioterapia)	79	Šťava z granátového jablka spolu s lykopénom, zeleným čajom, čiernym čajom, šťava z hrozna, izoflavonoidy, selén, omega-3 mastné kyseliny	3 skupiny – lykopén 30 mg, lykopén 30 mg so šťavou z granátového jablka 330 ml (+ zelený čaj, čierny čaj, šťava z hrozna, izoflavonoidy, selén, omega-3 mastné kyseliny), kontrolovaná diéta	3 týždne	Fáza II – randomizovaná placebo kontrolovaná	Nevyskytlo sa signifikantné zníženie PSA oproti skupine s placebo

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
Jarrard a kol. (2021) [97]	AS	29	Suchý extrakt z granátového jablka	2 skupiny – extrakt z granátového jablka 1000 mg/deň a placebo	12 mesiacov	Fáza II – randomizovaná placebo kontrolovaná	Neboli pozorované žiadne rozdiely v PSADT oproti skupine s placebo

Tabuľka 11 – Prehľad klinických štúdií – zhubné nádory prsníka.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
Teixeira a kol. (2017) [36]	Zdravé ženy	10	Šťava z <i>Eugenia brasiliensis</i> Lam.	Jednorazová dávka šťavy z <i>Eugenia brasiliensis</i> Lam.	Jednorazové podanie – 10 ml na kg telesnej hmotnosti (obsah ET predstavoval 14,61 ± 0,13 mg/100ml)	Otvorená	Fenolové metabolity, ktoré boli extrahované zo vzoriek moču po užití šťavy, mali antiproliferatívne účinky proti ľudským nádorovým bunkám prsníka, v bunkovej línii MDA-MB 231.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Ávila-Gálvez a kol. (2019) [100]</i>	Pacienti s ZN prsníka	27 (8 pacientov (žien) – kontrolná skupina, 19 pacientov (18 žien a 1 muž) užívajúcich kapsule s extraktom)	Kapsule s obsahom extraktu z granátového jablka, pomaranču, citrónu, kaka, olív, hroznových semienok a resveratrolu.	3 kapsule denne (1 kapsula obsahovala 473,7 mg polyfenolov (37 zlúčenín) a 19,7 mg teobromínu a kofeínu, extrakt z granátového jablka predstavoval 161,5 mg)	4–8 dní	Randomizovaná, kontrolovaná	V malígnom tkanive prsníka boli identifikované metabolity ET – urolitín-A-3-O-glukuronid, urolitín-B-3-O-glukuronid a urolitín-B-3-O-sulfát.

Tabuľka 12 – Prehľad klinických skúšok – gastrointestinálny trakt.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Leung a kol. (2006) [114]</i>	Pacienti s hnačkou pri syndróme dráždivého čreva, ktorí spĺňali Rímske kritéria II	119 (z toho 59 pacientov bolo v skupine užívajúcej placebo)	Bylinný extrakt z 11 rôznych rastlín, medzi inými aj <i>Punica granatum</i> L., ktoré sa užíva v tradičnej čínskej medicíne	Bylinný extrakt užívaný dvakrát denne	8 týždňov pacienti užívali bylinnú zmes, ďalších 8 týždňov boli sledovaní	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	Neboli pozorované rozdiely v symptómoch a kvalite života medzi dvoma skupinami pacientov.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Kamali a kol. (2015) [115]</i>	Pacienti s ulceróznou kolitídou	62 (z toho 33 pacientov bolo v kontrolnej skupine užívajúcej placebo)	Vodný extrakt zo šupky <i>Punica granatum</i> L. v sirupe	Denná dávka sirupu obsahovala 6 gramov suchej drogy	4 týždne	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	V skupine, ktorá užívali sirup s extraktom z <i>Punica granatum</i> L. došlo k zlepšeniu symptómov ulceróznej kolitídy.
<i>Lauche a kol. (2016) [116]</i>	Pacienti s hnačkou pri syndróme dráždivého čreva	Analyzovaných bolo 37 prípadov pri užívaní bylinného prípravku a 35 pri užívaní placeba	Ajurvédsky bylinný prípravok z kari, granátového jablka a kurkumy	Bylinný prípravok užívaný dvakrát denne	4 týždne	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená, skrížená	Nebolo pozorované zlepšenie symptómov oproti placebo.
<i>Abdolhosseini a kol. (2017) [117]</i>	Tehotné ženy s nauzeou a zvracaním so strednou závažnosťou	55 (z toho 31 pacientiek bolo v kontrolnej skupine)	Sirup z granátového jablka a mäty s vitamínom B ₆ , kontrolovaná skupina – tablety s vitamínom B ₆	5 ml sirupu 3x denne po jedle a 20 mg vitamínu B ₆	1 týždeň	Randomizovaná kontrolovaná, nezaslepená	V skupine, ktorá užívala sirup došlo k poklesu škály PUQE-24, ktorá zodpovedá závažnosti nevoľnosti a zvracaniu, oproti kontrolnej skupine.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Scaioni a kol. (2019) [118]</i>	Pacienti so zápalovými ochoreniami čriev v oblasti kolorekta	36 (z toho 12 bolo v kontrolnej skupine užívajúcej placebo)	Šťava z granátového jablka	125 ml šťavy z granátového jablka dvakrát denne	12 týždňov	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	U pacientov užívajúcich šťavu došlo k poklesu kalprotektínu v stolici oproti skupine užívajúcej placebo.

Tabuľka 13 – Prehľad klinických skúšok – centrálny nervový systém.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Siddarth a kol. (2020) [120]</i>	Dospelí vo veku 50 až 75 rokov bez demencie alebo závažnej neurokognitívnej poruchy.	200 (z toho 102 subjektov bolo v skupine užívajúcej placebo)	Šťava z <i>Punica granatum</i> L.	236,5 ml šťavy z <i>Punica granatum</i> L. (šťava obsahovala 368 mg punikalagínu a 29 mg kyseliny ellagovej)	12 mesiacov	Randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	V skupine, ktorá konzumovala šťavu z granátového jablka došlo k stabilizácii schopnosti učiť sa vizuálne informácie.

Tabuľka 14 – Prehľad klinických skúšok – muskuloskeletálny systém.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Andreux a kol. (2019)</i> [68]	Zdraví, starší, sedaví jedinci	Celkovo 60 probandov	Urolitín A v mäkkej tobolke alebo pridaný do jedla (jogurtu)	Jednorazová dávka 250 / 500 / 1000 / 2000 mg	4 týždne	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	Podávanie urolitínu A má priaznivý bezpečnostný profil. Urolitín A zlepšuje mitochondriálne a bunkové zdravie.
		Pri jednorazovej dávke 24 (z toho 6 v skupine užívajúcej placebo)		Opakovaná dávka 250 / 500 / 1000 mg počas 28 dní ráno nalačno			
		Pri opakovaných dávkach 36 (z toho 9 v skupine užívajúcej placebo)					
<i>Liu a kol. (2022)</i> [121]	Dospelí jedinci medzi 65 až 90 rokmi	66 (z toho 33 v kontrolnej skupine, ktorá užívala placebo a 33 v skupine užívajúcej urolitín A)	Mäkké tobolky s urolitínom A	1000 mg urolitínu A užívaných ráno nalačno	4 mesiace	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	Nedošlo k signifikantnému zlepšeniu oproti skupine užívajúcej placebo.

Tabuľka 15 – Prehľad klinických skúšok – pohlavný systém.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Ferianec a kol. (2020)</i> [126]	Pacientky po hysterektómii	41 (z toho 17 pacientiek v skupine užívajúcej placebo)	Robuvit® - štandardizovaný extrakt z <i>Quercus robur</i> L.	300 mg/deň (3x denne 100 mg)	8 týždňov	Randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	Robuvit® u pacientiek po hysterektómii zmierňoval pooperačné symptómy a znižoval oxidačný stres.

Tabuľka 16 – Prehľad klinických skúšok – benígna hyperplázia prostaty.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Esposito a kol. (2021)</i> [136]	Dospelí muži s BHP	128 (z toho 58 užívajúcich placebo)	Extrakt z <i>Epilobium angustifolium</i> L. v tvrdej gastrorezistentnej tobolke	500 mg	6 mesiacov	Randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená	U pacientov došlo k zníženiu IPSS, postmikčného rezidua a počtu močení počas noci. Nedošlo však k zmenšeniu objemu prostaty a PSA.

Tabuľka 17 – Prehľad klinických skúšok – ústna dutina a zuby.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Bansal a kol. (2015) [138]</i>	Deti od 8 do 12 rokov	60 (rozdelení do troch skupín)	0,2% chlórhexidínová ústna voda, 10% ústna voda s <i>Achyranthes aspera</i> L. a 15% ústna voda s <i>Punica grantum</i> L.	Výplach úst dvakrát denne (po raňajkách a pred spaním) s 10 ml danej ústnej vody	7 dní	Randomizovaná kontrolovaná	Všetky tri ústne vody signifikantne znižovali počet <i>Streptococcus mutans</i> v slinách a taktiež index zubného povlaku.
<i>Mishra a kol. (2019) [139]</i>	Deti od 8 do 15 rokov	80 (rozdelení do štyroch skupín po 20)	4 rôzne druhy ústnych vôd – (1) s extraktom z ovocia z <i>Punica granatum</i> L., (2) s extraktom z ovocia <i>Terminalia chebula</i> Retz., (3) s extraktom zo semien <i>Vitis vinifera</i> L., (4) 0,2% ústna voda s chlórhexidínom ako kontrolná skupina	Výplach úst jedenkrát denne (po večeri) s 10 ml danej ústnej vody	15 dní používania ústnej vody + ďalších 15 dní sledovanie	Randomizovaná, dvojito zaslepená	Všetky ústne vody mali vplyv na zníženie ukladania zubného povlaku a udržanie ústnej hygieny.

Klinická skúška	Cieľová populácia	Počet probandov	Forma	Dávka	Trvanie	Dizajn štúdie	Výsledky
<i>Darakhshan a kol. (2019)</i> [137]	Pacienti s opakujúcou sa aftóznou stomatitídou	56 (z toho 28 v skupine s placebom)	Gél s extraktom zo šupky granátového jablka (<i>Punica granatum</i> L.)	Aplikácia gélu dvakrát denne	1 týždeň	Randomizovaná, dvojito zaslepená	Gél s extraktom z granátového jablka môže byť využívaný na management aftóznej stomatitídy.

7. Záver

Cieľom tejto diplomovej práce bolo spracovať informácie o zdrojoch ellagotanínov a ich biodostupnosti, a zároveň nadobudnúť poznatky o ich vplyve na ľudský organizmus podložený klinickými štúdiami, ktoré poskytujú dôkazy o farmakologických účinkoch ellagotanínov pri viacerých ochoreniach vrátane kardiovaskulárnych ochorení, diabetes mellitus, onkologických ochorení, ochorení centrálného nervového systému, gastrointestinálneho systému, muskuloskeletálneho systému, endokrinných ochorení a ochorení ústnej dutiny, ktoré boli v tejto práci analyzované.

Ellagotaníny sa nachádzajú v širokom spektre rastlín, a preto táto práca bola zameraná na potraviny a liečivé rastliny, s ktorými sa môžeme stretnúť v každodennom živote. Medzi potraviny, ktoré môžu významne ovplyvňovať množstvo prijatých ellagotanínov patria rastliny a ich produkty: *Camellia sinensis* (L.) Kuntze – čaj, *Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch – pekanový orech, *Fragaria spp.* L. – jahoda, jahodový džem, *Hippophaë rhamnoides* L. – rakytník, *Juglans regia* L. – vlašský orech, *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb – mandle, *Punica granatum* L. – granátové jablko, *Rosa rugosa* Thunb. – šípkový čaj, *Rubus arcticus* L. – arktická černica, *Rubus fruticosus* L. – černica, *Rubus chamaemorus* L. – moruša, *Rubus idaeus* L. – malina, *Vitis rotundifolia* Michx. – hrozno, červené víno zrejúce v dubových sudoch, ale aj v nerezových nádobách s dubovými trieskami, a koňak. K týmto konkrétnym rastlinám bolo možné dohľadať stanovené množstvá ellagotanínov – *Tabuľka 2 – Porovnanie množstva ellagotanínov v potravinách, ktoré môžu významne ovplyvňovať príjem ellagotanínov v populácii.*

Ellagotaníny majú veľkú štruktúrnu diverzitu a do tejto skupiny zaraďujeme viac ako 1000 rôznych látok. Ich spoločná štruktúra zodpovedá esterom kyseliny hexahydroxydifenovej a monosacharidu, ktorým je najčastejšie glukóza. Podľa počtu jednotiek naviazaných na monosacharid rozlišujeme monoméne a oligoméne ellagotaníny. Ďalšiu skupinu tvoria komplexné ellagotaníny. Ellagotaníny vznikajú esterifikáciou kyseliny gallovej, ktorá môže vznikáť rôznymi biosyntetickými cestami. Medzi ne patria α -oxidácia 3,4,5-trihydroxyškoricovej kyseliny, hydroxylácia kyseliny protokatechovej a šikimátová biosyntetická cesta, ktorá sa považuje za hlavnú biosyntetickú cestu pre syntézu hydrolyzovateľných trieslovín vo vyšších rastlinách. Biosyntéza ellagotanínov ďalej pokračuje vznikom β -glukogallínu a následne vznikom β -1,2,3,4,6-pentagalloyl-D-glukózy, ktorá predstavuje spoločný prekurzor pre gallotaníny a ellagotaníny. Spojením kyseliny gallovej C-C väzbou vznikajú ellagotaníny.

V kyslom a alkalickom prostredí dochádza k hydrolýze molekuly ellagotanínu a vzniku ellagovej kyseliny. Tá môže byť v malom množstve absorbovaná v žalúdku. V hrubom čreve dochádza pomocou mikrobiálnej aktivity k premene kyseliny ellagovej na biodostupnejšie metabolity – urolitíny. V populácii existujú interindividuálne rozdiely v metabolizme ellagotanínov. Podľa produktov črevnej mikrobioty sa rozlišujú viaceré metabotypy. Metabotyp A je schopný produkovať urolitín A. Pri metabotype B dochádza k produkcii urolitínu A, izourolitínu A a urolitínu B. U metabotypu O nedochádza k produkcii žiadnych urolitínov a v budúcnosti je možný benefit z užívania nového typu probiotík s kmeňmi baktérií, ktoré sú urolitíny schopné metabolizovať a zlepšiť tak zdravotné prínosy pri konzumácii ellagotanínov. V tomto ohľade budeme potrebovať štúdie, ktoré by túto skutočnosť potvrdili. V súčasnosti máme dôkazy o schopnosti metabolizovať ET u baktérií *Gordonibacter urolithinfaciens*, *Gordonibacter pamelaee* a *Ellagibacter isourolithinfaciens*.

Účinkom ellagotanínov sa venuje veľké množstvo *in vitro* a *in vivo* štúdií, pričom v tejto práci sú obsiahnuté *in vivo* klinické štúdie na ľuďoch. Z meta-analýzy od *García-Conesa a kol. (2018)* vyplýva, že účinky ET na kardiovaskulárny systém v súčasnosti zostávajú nepotvrdené, pretože priaznivé účinky pozorované v štúdiách nemožno výlučne pripísať ellagotanínom. Z klinických štúdií na pacientoch s diabetes mellitus vyplýva, že pacienti by z konzumácie diéty bohatej na ET mohli profitovať, avšak sú potrebné ďalšie randomizované, dvojito zaslepené klinické štúdie.

Klinické štúdie z oblasti onkologických ochorení sa venujú hlavne kolorektálnemu karcinómu, malígnemu nádoru prostaty a malígnemu nádoru prsníka. Kolorektálnemu karcinómu sa venujú tri klinické štúdie a ich výsledky sa nezhodujú, preto na zhodnotenie účinkov potrebujeme ďalšie dáta. U malígneho nádoru prostaty sa v randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách účinky ellagotanínov nepotvrdili. Pri malígnom nádore prsníka sa potvrdila distribúcia urolitínov do tkaniva prsníka, ale účinky na malígne tkanivo zatiaľ neboli preskúmané.

V súčasnej dobe je žiaduce nájdenie nových liečiv z oblasti antibiotík, antivirotík, antifungálnych a takisto antiparazitárnych liečiv. Všetky tieto skupiny liečiv ohrozuje rezistencia, pomocou ktorej sa patogény dokážu pred pôsobením liečiva uchrániť. Ellagotaníny vykazujú účinky voči rôznym baktériám, vírusom, hubám a parazitom, ako je napríklad *Plasmodium spp.* a v budúcnosti by mohli predstavovať cenné látky, ktoré proti patogénom pôsobia.

Pacienti s hnačkou a syndrómom dráždivého čreva z užívania ellagotanínov nemali benefit, ale u pacientov so zápalovými ochoreniami gastrointestinálneho traktu, ako je napríklad ulcerózna kolitída, došlo k zlepšeniu symptómov a k zníženiu rizika recidívy

ochorenia. U tehotných žien, ktoré trpeli nauzeou a zvracaním došlo po užívaní sirupu z granátového jablka a mäty s vitamínom B₆ k zníženiu nevoľnosti a zvracania.

Účinky ellagotanínov boli pozorované aj na centrálny nervový systém a konkrétne na schopnosť učiť sa vizuálne informácie, keď v skupine užívajúcej šťavu z granátového jablka došlo k zlepšeniu pamäte. Štúdie vykonané na zlepšenie mitochondriálneho zdravia a stimulácie mitofágie si protirečia a na ďalšiu analýzu budú potrebné nové štúdie.

Ellagotaníny a urolitíny vykazujú nízku estrogénovú aktivitu, a preto by mohli mať potenciál pri využití na liečbu rakoviny prsníka, problémov s neplodnosťou, postmenopauzálnymi problémami (napr. návaly tepla a osteoporóza) a ako hormonálna substitučná terapia. Na potvrdenie týchto tvrdení zatiaľ nemáme dostatočné dáta. Vplyvu ellagotanínov na benígnu hyperpláziu prostaty sa venuje jedna klinická štúdia, ktorá potvrdila zlepšenie kvality života pacientov.

Ellagotaníny vďaka svojim antioxidantným, protizápalovým a antibakteriálnym účinkom predstavujú látky sľubné k riešeniu zápalových problémov v dutine ústnej, čo potvrdzujú aj štúdie vykonané na deťoch a dospelých ľuďoch.

Z vyššie uvedených odstavcov podľa autora vyplýva, že dôkazy, ktoré z klinických skúšok užívania ellagotanínov dostupných v potravinách a liečivých rastlinách v súčasnosti máme, a ktoré boli v tejto práci podrobne spracované, zoskupené do viacerých kategórií podľa typu ochorenia a porovnávané, sú na začiatku bádania. Aj napriek výraznému počtu dostupných výsledkov klinických štúdií spracovaných z uvedených literárnych zdrojov, na potvrdenie farmakologických účinkov ellagotanínov na ľudský organizmus sú potrebné nadchádzajúce výskumy a štúdie na väčšom počte probandov so štruktúrovaným zameraním na rôzne populácie jedincov, množstvo dávky ellagotanínov a v neposlednom rade na dĺžku trvania štúdie. Vychádzajúc z tejto skutočnosti, autor práce vidí priestor na budúce rozšírenie tejto témy o novonadobuduté poznatky ďalších štúdií a analýzu výsledkov so zameraním na posúdenie ich vzájomnej korelácie.

8. Použité zdroje

- [1] POUYSÉGU, Laurent, Denis DEFFIEUX, Gaëlle MALIK, Anna NATANGELO a Stéphane QUIDEAU. Synthesis of ellagitannin natural products. *Natural Product Reports*. 2011, **28**(5), 853–874. Doi:10.1039/C0NP00058B
- [2] KOPONEN, Jani M., Anu M. HAPPONEN, Pirjo H. MATTILA a A. Riitta TÖRRÖNEN. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007, **55**(4), 1612–1619. Doi:10.1021/jf062897a
- [3] SPILKOVÁ, Jiřina a kol. *Farmakognozie*. Praha: Karolinum, 2016. ISBN 978-80-246-3264-3.
- [4] JAHODÁŘ, Luděk. *Farmakobotanika: semenné rostliny*. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1225-9.
- [5] MOILANEN, Johanna, Piia KOSKINEN a Juha-Pekka SALMINEN. Distribution and content of ellagitannins in Finnish plant species. *Phytochemistry*. 2015, **116**(1), 188–197. Doi:10.1016/j.phytochem.2015.03.002
- [6] LIPIŃSKA, Lidia, Elzbieta KLEWICKA a Michał SÓJKA. Structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: A general review. *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*. 2014, **13**(3), 289–299. Doi:10.17306/J.AFS.2014.3.7
- [7] LANDETE, J. M. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: A review about source, metabolism, functions and health. *Food Research International*. 2011, **44**(5). Doi:10.1016/j.foodres.2011.04.027
- [8] LANDETE, J. M., J. ARQUÉS, M. MEDINA, P. GAYA, B. D. DE LAS RIVAS a R. MUÑOZ. Bioactivation of Phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016, **56**(11), 1826–1843. Doi:10.1080/10408398.2013.789823
- [9] SELMA, María V., David BELTRÁN, María C. LUNA, María ROMO-VAQUERO, Rocío GARCÍA-VILLALBA, Alex MIRA, Juan C. ESPÍN a Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN. Isolation of Human Intestinal Bacteria Capable of Producing the Bioactive Metabolite Isourulithin A from Ellagic Acid. *Frontiers in Microbiology*. 2017, **8**, 1521. Doi:10.3389/fmicb.2017.01521
- [10] EGHBALI, Samira, Sayyedah Fatemeh ASKARI, Razieh AVAN a Amirhossein SAHEBKAR. Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2021, 5297162. Doi:10.1155/2021/5297162
- [11] CLIFFORD, Michael N. a Augustin SCALBERT. Ellagitannins – nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2000, **80**(7), 1063–1072. Doi:10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1063::AID-JSFA605>3.0.CO;2-Q
- [12] QUIDEAU, Stéphane a Ken S. FELDMAN. Ellagitannin Chemistry. *Chemical Reviews*. 1996, **96**(1), 475–503. Doi:10.1021/CR940716A
- [13] YAMADA, Hidetoshi, Shinnosuke WAKAMORI, Tsukasa HIROKANE, Kazutada IKEUCHI a

- Shintaro MATSUMOTO. Structural Revisions in Natural Ellagitannins. *Molecules*. 2018, **23**(8), 1901. Doi:10.3390/molecules23081901
- [14] QUIDEAU, Stéphane, Denis DEFFIEUX, Céline DOUAT-CASASSUS a Laurent POUYSÉGU. Plant polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 2011, **50**(3), 586–621. Doi:10.1002/ANIE.201000044
- [15] CHENG, Hong Sheng, So Ha TON a Khalid ABDUL KADIR. Ellagitannin geraniin: a review of the natural sources, biosynthesis, pharmacokinetics and biological effects. *Phytochemistry Reviews*. 2017, **16**, 159–193. Doi:10.1007/s11101-016-9464-2
- [16] IVANOV, Sergey A., Kenzo NOMURA, Ilya L. MALFANOV a Leonid R. PTITSYN. Glutinoin, a novel antioxidative ellagitannin from *Alnus glutinosa* cones with glutinoic acid dilactone moiety. *Natural Product Research*. 2012, **26**(19), 1806–1816. Doi:10.1080/14786419.2011.613387
- [17] BAKKALBAŞI, Emre, Özyay MENTEŞ a Nevzat ARTIK. Food Ellagitannins-Occurrence, Effects of Processing and Storage. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2009, **49**(3), 283–298. Doi:10.1080/10408390802064404
- [18] RONGAI, Domenico, Patrizio PULCINI, Giovanni DI LERNIA, Paolo NOTA, Pjerin PREKA a Filomena MILANO. Punicagin Content and Antifungal Activity of Different Pomegranate (*Punica ganatum* L.) Genotypes. *Horticulturae*. 2019, **5**(3), 52. Doi:10.3390/horticulturae5030052
- [19] YOSHIDA, Takashi, Tsutomu HATANO a Hideyuki ITO. Chemistry and function of vegetable polyphenols with high molecular weights. *BioFactors*. 2000, **13**(1–4), 121–125. Doi:10.1002/BIOF.5520130120
- [20] ISMAIL, Tariq, Cinzia CALCABRINI, Anna Rita DIAZ, Carmela FIMOGNARI, Eleonora TURRINI, Elena CATANZARO, Saeed AKHTAR a Piero SESTILI. Ellagitannins in cancer chemoprevention and therapy. *Toxins*. 2016, **8**(5). Doi:10.3390/toxins8050151
- [21] BASTIAN, Februadi, Yurie ITO, Erika OGAHARA, Natsuki GANEKO, Tsutomu HATANO a Hideyuki ITO. Simultaneous Quantification of Ellagitannins and Related Polyphenols in *Geranium thunbergii* Using Quantitative NMR. *Molecules*. 2018, **23**(6). Doi:10.3390/MOLECULES23061346
- [22] LATTÉ, Klaus Peter a Herbert KOLODZIEJ. Pelargoniins, new ellagitannins from *Pelargonium reniforme*. *Phytochemistry*. 2000, **54**(7), 701–708. Doi:10.1016/S0031-9422(00)00176-X
- [23] KOLODZIEJ, Herbert. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo. *Phytomedicine*. 2007, **14 Suppl 6**(SUPPL. 1), 9–17. Doi:10.1016/J.PHYMED.2006.11.021
- [24] NAVRÁTILOVÁ, Zdeňka. Léčivý muškát *Pelargonium sidoides*. *Praktické lékařství*. 2012, **8**(6), 290–292.
- [25] XU, Mengyang, Pei LIU, Xiaodong JIA, Min ZHAI, Shigang ZHOU, Baocheng WU a Zhongren GUO. Metabolic profiling revealed the organ-specific distribution

- differences of tannins and flavonols in pecan. *Food Science and Nutrition*. 2020, **8**(9), 4987–5006. Doi:10.1002/fsn3.1797
- [26] RÍOS, José-Luis, Rosa M. GINER, Marta MARÍN a M. Carmen RECIO. A Pharmacological Update of Ellagic Acid. *Planta Medica*. 2018, **84**(15). Doi:10.1055/a-0633-9492
- [27] FUKUDA, Toshiyuki, Hideyuki ITO a Takashi YOSHIDA. Antioxidative polyphenols from walnuts (*Juglans regia* L.). *Phytochemistry*. 2003, **63**(7), 795–801. Doi:10.1016/S0031-9422(03)00333-9
- [28] LI, Li, Rong TSAO, Raymond YANG, Chunming LIU, Honghui ZHU a J. Christopher YOUNG. Polyphenolic profiles and antioxidant activities of heartnut (*Juglans ailanthifolia* Var. *cordiformis*) and Persian walnut (*Juglans regia* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006, **54**(21), 8033–8040. Doi:10.1021/JF0612171
- [29] YOSHIDA, Takashi, Morio YOSHIMURA a Yoshiaki AMAKURA. Chemical and Biological Significance of Oenothein B and Related Ellagitannin Oligomers with Macrocyclic Structure. *Molecules*. 2018, **23**(3), 552. Doi:10.3390/molecules23030552
- [30] LANSKY, Ephraim P. a Robert A. NEWMAN. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007, **109**(2), 177–206. Doi:10.1016/J.JEP.2006.09.006
- [31] SEERAM, Navindra P., Susanne M. HENNING, Yanjun ZHANG, Marc SUCHARD, Zhaoping LI a David HEBER. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *The Journal of Nutrition*. 2006, **136**(10), 2481–2485. Doi:10.1093/JN/136.10.2481
- [32] RAHIMI, Hamid Reza, Mohammad ARASTOO a Seyed Nasser OSTAD. A comprehensive review of *Punica granatum* (Pomegranate) properties in toxicological, pharmacological, cellular and molecular biology researches. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2012, **11**(2), 385–400. Doi:10.22037/ijpr.2012.1148
- [33] EL-TOUMY, Sayed A.A. a Hans W. RAUWALD. Two ellagitannins from *Punica granatum* heartwood. *Phytochemistry*. 2002, **61**(8), 971–974. Doi:10.1016/S0031-9422(02)00435-1
- [34] TANAKA, Takashi, Gen-Ichiro NONAKA a Itsuo NISHIOKA. Punicafolin, an ellagitannin from the leaves of *Punica granatum*. *Phytochemistry*. 1985, **24**(9), 2075–2078. Doi:10.1016/S0031-9422(00)83125-8
- [35] TANAKA, Takashi, Gen-Ichiro NONAKA a Itsuo NISHIOKA. Tannins and Related Compounds. XLI.: Isolation and Characterization of Novel Ellagitannins Punicacorteins A, B, C and D, and Punigluconin from the Bark of *Punica granatum* L. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 1986, **34**(2), 656–663. Doi: 10.1248/cpb.34.656
- [36] TEIXEIRA, L. L., G. R. COSTA, F. A. DÖRR, T. P. ONG, E. PINTO, F. M. LAJOLO a N. M.A. HASSIMOTTO. Potential antiproliferative activity of polyphenol metabolites against human breast cancer cells and their urine excretion pattern in healthy subjects following acute intake of a polyphenol-rich juice of grumixama (*Eugenia brasiliensis* Lam.). *Food & Function*. 2017, **8**(6), 2266–2274. Doi:10.1039/C7FO00076F
- [37] GRANICA, Sebastian, Monika E. CZERWIŃSKA, Jakub P. PIWOWARSKI, Maria ZIAJA a

- Anna K. KISS. Chemical composition, antioxidative and anti-inflammatory activity of extracts prepared from aerial parts of *Oenothera biennis* L. and *Oenothera paradoxa* Hudziok obtained after seeds cultivation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013, **61**(4), 801–810. Doi:10.1021/JF304002H
- [38] GROCHOWSKI, Daniel M., Krystyna SKALICKA-WOŹNIAK, Ilkay Erdogan ORHAN, Jianbo XIAO, Marcello LOCATELLI, Jakub P. PIWOWARSKI, Sebastian GRANICA a Michał TOMCZYK. A comprehensive review of agrimoniin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017, **1401**(1), 166–180. Doi:10.1111/NYAS.13421
- [39] MÁRQUEZ-LÓPEZ, Anahí, Fernando AYALA-FLORES, Stolishnaya MACÍAS-PURECO, Ma. del Carmen CHÁVEZ-PARGA, Dora Cecilia VALENCIA FLORES, Rafael MAYA-YESCAS a Juan Carlos GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ. Extract of ellagitannins starting with Strawberries (*Fragaria sp.*) and Blackberries (*Rubus sp.*). *Food Science and Technology*. 2020, **40**(2), 430–439. Doi:10.1590/fst.42918
- [40] SHI, Ni, Steven K. CLINTON, Zhihua LIU, Yongquan WANG, Kenneth M. RIEDL, Steven J. SCHWARTZ, Xiaoli ZHANG, Zui PAN a Tong CHEN. Strawberry phytochemicals inhibit azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colorectal carcinogenesis in Crj: CD-1 mice. *Nutrients*. 2015, **7**(3), 1696–1715. Doi:10.3390/NU7031696
- [41] SKUPIEŃ, Katarzyna a Jan OSZMIAŃSKI. Comparison of six cultivars of strawberries (*Fragaria x ananassa* Duch.) grown in northwest Poland. *European Food Research and Technology*. 2004, **219**(1), 66–70. Doi:10.1007/S00217-004-0918-1
- [42] YOSHIDA, Takashi, Yasuhiko MARUYAMA, Takuo OKUDA, M.Usman MEMON a Tetsuro SHINGU. Gemin B and C, Dimeric Ellagitannins from *Geum japonicum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1982, **30**(11), 4245–4248. Doi:10.1248/CPB.30.4245
- [43] XIE, Liyang, Anna V. ROTO a Bradley W. BOLLING. Characterization of ellagitannins, gallotannins, and bound proanthocyanidins from california almond (*Prunus dulcis*) varieties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012, **60**(49), 12151–12156. Doi:10.1021/jf303673r
- [44] KAUME, Lydia, Luke R. HOWARD a Latha DEVAREDDY. The blackberry fruit: A review on its composition and chemistry, metabolism and bioavailability, and health benefits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012, **60**(23), 5716–5727. Doi:10.1021/jf203318p
- [45] SAKAI, Eiko, Yuri AOKI, Masako YOSHIMATSU, Kazuhisa NISHISHITA, Mayumi IWATAKE, Yutaka FUKUMA, Kuniaki OKAMOTO, Takashi TANAKA a Takayuki TSUKUBA. Sanguin H-6, a constituent of *Rubus parvifolius* L., inhibits receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-induced osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and prevents tumor necrosis factor- α -induced osteoclast formation in vivo. *Phytomedicine*. 2016, **23**(8), 828–837. Doi:10.1016/J.PHYMED.2016.04.002
- [46] YANG, Xiao a Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN. Tea Is a Significant Dietary Source of Ellagitannins and Ellagic Acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019, **67**(19), 5394–5404. Doi:10.1021/acs.jafc.8b05010
- [47] PRODANOV, Marin, Visitación VACAS, Teresa HERNÁNDEZ, Isabel ESTRELLA, Beatriz AMADOR a Peter WINTERHALTER. Chemical characterisation of Malvar grape seeds

- (*Vitis vinifera* L.) by ultrafiltration and RP-HPLC-PAD-MS. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2013, **31**(2), 284–292. Doi:10.1016/j.jfca.2013.06.003
- [48] NARDUZZI, Luca, Jan STANSTRUP a Fulvio MATTIVI. Comparing Wild American Grapes with *Vitis vinifera*: A Metabolomics Study of Grape Composition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015, **63**(30), 6823–6834. Doi:10.1021/acs.jafc.5b01999
- [49] RANGKADILOK, Nuchanart, Luksamee WORASUTTAYANGKURN, Richard N. BENNETT a Jutamaad SATAYAVIVAD. Identification and quantification of polyphenolic compounds in Longan (*Euphoria longana* Lam.) fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005, **53**(5), 1387–1392. Doi:10.1021/JF0403484
- [50] YAMAGUCHI, Mirian Ueda, Francielle Pelegrin GARCIA, Diógenes Aparício Garcia CORTEZ, Tânia UEDA-NAKAMURA, Benedito Prado Dias FILHO a Celso Vataru NAKAMURA. Antifungal effects of Ellagitannin isolated from leaves of *Ocotea odorifera* (Lauraceae). *Antonie van Leeuwenhoek*. 2011, **99**(3), 507–514. Doi:10.1007/s10482-010-9516-3
- [51] CHEN, Wei, Xianmin SHEN, Li MA, Rong CHEN, Qin YUAN, Yunfeng ZHENG, Cunyu LI a Guoping PENG. Phenolic Compounds from Polygonum chinense Induce Growth Inhibition and Apoptosis of Cervical Cancer SiHa Cells. *BioMed Research International*. 2020, **2020**. Doi:10.1155/2020/8868508
- [52] GADRAT, Mathilde, Joel LAVERGNE, Catherine EMO, Pierre-Louis TEISSEDE a Kleopatra CHIRA. Ellagitannins quantification in oak wood and cognac eaux-de-vie. *IVES Technical Reviews, vine and wine*. 2021. Doi:10.20870/ives-tr.2021.4610
- [53] JOURDES, Michaël, Julien MICHEL, Cédric SAUCIER, Stéphane QUIDEAU a Pierre Louis TEISSEDE. Identification, amounts, and kinetics of extraction of C-glucosidic ellagitannins during wine aging in oak barrels or in stainless steel tanks with oak chips. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011, **401**(5), 1535–1543. Doi:10.1007/s00216-011-4949-8
- [54] SAUCIER, Cedric, Michael JOURDES, Yves GLORIES a Stephane QUIDEAU. Extraction, detection, and quantification of flavano-ellagitannins and ethylvescalagin in a Bordeaux red wine aged in oak barrels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006, **54**(19), 7349–7354. Doi:10.1021/jf061724i
- [55] DANIEL, Elaine M., Alexander S. KRUPNICK, Young Hun HEUR, Jane A. BLINZLER, Raymond W. NIMS a Gary D. STONER. Extraction, stability, and quantitation of ellagic acid in various fruits and nuts. *Journal of Food Composition and Analysis*. 1989, **2**(4), 338–349. Doi:10.1016/0889-1575(89)90005-7
- [56] MÄÄTTÄ-RIIHINEN, Kaisu R., Afaf KAMAL-ELDIN a A. Riitta TÖRRÖNEN. Identification and quantification of phenolic compounds in berries of *Fragaria* and *Rubus* species (family Rosaceae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004, **52**(20), 6178–6187. Doi:10.1021/JF049450R
- [57] SELLAPPAN, Subramani, Casimir C. AKOH a Gerard KREWER. Phenolic Compounds and Antioxidant Capacity of Georgia-Grown Blueberries and Blackberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002, **50**(8), 2432–2438. Doi:10.1021/JF011097R

- [58] AGUILAR-ZARATE, Pedro, Jorge E. WONG-PAZ, Juan J. BUENROSTRO-FIGUEROA, Juan A. ASCACIO, Juan C. CONTRERAS-ESQUIVEL a Cristóbal N. AGUILAR. Ellagitannins: Bioavailability, Purification and Biotechnological Degradation. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018, **18**(15), 1244–1252. Doi:10.2174/1389557517666170208144742
- [59] MUIR, Ryann M., Ana M. IBÁÑEZ, Sandra L. URATSU, Elizabeth S. INGHAM, Charles A. LESLIE, Gale H. MCGRANAHAN, Neelu BATRA, Sham GOYAL, Jorly JOSEPH, Eluvathingal D. JEMMIS a Abhaya M. DANDEKAR. Mechanism of gallic acid biosynthesis in bacteria (*Escherichia coli*) and walnut (*Juglans regia*). *Plant Molecular Biology*. 2011, **75**, 555–565. Doi:10.1007/s11103-011-9739-3
- [60] STEVENS, Jan F. a Claudia S. MAIER. *The chemistry of gut microbial metabolism of polyphenols*. *Phytochemistry reviews*. 2016, **15**, 425–444. Doi:10.1007/s11101-016-9459-z
- [61] PIWOWARSKI, Jakub P., Sebastian GRANICA, Joanna STEFAŃSKA a Anna K. KISS. Differences in Metabolism of Ellagitannins by Human Gut Microbiota ex Vivo Cultures. *Journal of Natural Products*. 2016, **79**(12), 3022–3030. Doi:10.1021/ACS.JNATPROD.6B00602
- [62] SELMA, María V., María ROMO-VAQUERO, Rocío GARCÍA-VILLALBA, Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS, Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN a Juan C. ESPÍN. The human gut microbial ecology associated with overweight and obesity determines ellagic acid metabolism. *Food and Function*. 2016, **7**(4), 1769–1774. Doi:10.1039/C5FO01100K
- [63] BELTRÁN, David, María ROMO-VAQUERO, Juan C. ESPÍN, Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN a Maria V. SELMA. *Ellagibacter isourolithinifaciens* gen. nov., sp. nov., a new member of the family Eggerthellaceae, isolated from human gut. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2018, **68**(5), 1707–1712. Doi:10.1099/IJSEM.0.002735
- [64] SELMA, María V., Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN, David BELTRÁN, Rocio GARCÍA-VILLALBA a Juan C. ESPÍN. *Gordonibacter urolithinifaciens* sp. nov., a urolithin-producing bacterium isolated from the human gut. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2014, **64**, 2346–2352. Doi:10.1099/ijms.0.055095-0
- [65] GARCÍA-VILLALBA, Rocío, Juan A. GIMÉNEZ-BASTIDA, María A. ÁVILA-GÁLVEZ, Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN, Juan C. ESPÍN a Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS. Ellagitannins and Their Gut Microbiota-Derived Metabolites: Urolithins. *Dietary Polyphenols*. 2020, 319–364. ISBN:9781119563723. Doi:10.1002/9781119563754.CH9
- [66] CERDÁ, Begoña, Rafael LLORACH, José J. CERÓN, Juan Carlos ESPÍN a Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN. Evaluation of the bioavailability and metabolism in the rat of punicalagin, an antioxidant polyphenol from pomegranate juice. *European Journal of Nutrition*. 2003, **42**(1), 18–28. Doi:10.1007/S00394-003-0396-4
- [67] SEERAM, Navindra P., Rupo LEE a David HEBER. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice. *Clinica chimica acta*. 2004, **348**(1–2), 63–68. Doi:10.1016/J.CCCN.2004.04.029
- [68] ANDREUX, Pénélope A., William BLANCO-BOSE, Dongryeol RYU, Frédéric BURDET,

- Mark IBBERSON, Patrick AEBISCHER, Johan AUWERX, Anurag SINGH a Chris RINSCH. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nature Metabolism*. 2019, **1**(6), 595–603. Doi:10.1038/s42255-019-0073-4
- [69] MARÍN, Laura, Elisa M. MIGUÉLEZ, Claudio J. VILLAR a Felipe LOMBÓ. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *BioMed Research International* [online]. 2015, Article ID 905215. Doi:10.1155/2015/905215
- [70] MASIC, Izet, Milan MIOKOVIC a Belma MUHAMEDAGIC. Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges. *Acta Informatica Medica*. 2008, **16**(4), 219–225. Doi:10.5455/AIM.2008.16.219-225
- [71] GARCÍA-CONESA, María Teresa, Karen CHAMBERS, Emilie COMBET, Paula PINTO, Mar GARCIA-ALOY, Cristina ANDRÉS-LACUEVA, S DE PASCUAL-TERESA, Pedro MENA, A KONIC RISTIC, Wendy J. HOLLANDS, Paul A. KROON, Ana RODRÍGUEZ-MATEOS, Geoffrey ISTAS, Christos A. KONTOGIORGIS, Dilip K. RAI, Eileen R. GIBNEY, Christine MORAND, Juan Carlos ESPÍN, Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS, Sonia De PASCUAL-TERESA, Pedro MENA, Aleksandra Konic RISTIC, Wendy J. HOLLANDS, Paul A. KROON, Ana RODRÍGUEZ-MATEOS, Geoffrey ISTAS, Christos A. KONTOGIORGIS, Dilip K. RAI, Eileen R. GIBNEY, Christine MORAND, Juan Carlos ESPÍN a Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS. Meta-Analysis of the Effects of Foods and Derived Products Containing Ellagitannins and Anthocyanins on Cardiometabolic Biomarkers: Analysis of Factors Influencing Variability of the Individual Responses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, **19**(3), 694. Doi:10.3390/ijms19030694
- [72] SINGH, Anurag, Davide D'AMICO, Pénélope A. ANDREUX, Gillian DUNNGALVIN, Timo KERN, William BLANCO-BOSE, Johan AUWERX, Patrick AEBISCHER a Chris RINSCH. Direct supplementation with Urolithin A overcomes limitations of dietary exposure and gut microbiome variability in healthy adults to achieve consistent levels across the population. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2022, **76**(2), 297–308. Doi:10.1038/S41430-021-00950-1
- [73] ČSÚ. *Zemřelí podle seznamu příčin smrti, pohlaví a věku v ČR, krajích a okresech - 2011–2020*. 2021. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/kraje-podle-pohlavi-a-veku-za-rok-2019-c40wwwp2pa>
- [74] VLČEK, Jiří a Daniela FIALOVÁ. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-3169-8.
- [75] ISTAS, Geoffrey, Rodrigo P. FELICIANO, Timon WEBER, Rocio GARCIA-VILLALBA, Francisco TOMAS-BARBERAN, Christian HEISS a Ana RODRIGUEZ-MATEOS. Plasma urolithin metabolites correlate with improvements in endothelial function after red raspberry consumption: A double-blind randomized controlled trial. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2018, **651**, 43–51. Doi:10.1016/J.ABB.2018.05.016
- [76] QUIRÓS-FERNÁNDEZ, Rebeca, Bricia LÓPEZ-PLAZA, Laura M. BERMEJO, Samara PALMA-MILLA a Carmen GÓMEZ-CANDELA. Supplementation with Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Early Atherosclerosis Markers Involved in the Asymptomatic Phase of Atherosclerosis in the Adult Population: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nutrients*. 2019, **11**(3). Doi:10.3390/NU11030640

- [77] World Health Organization. *Diabetes*. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
- [78] Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Stručný přehled činnosti oboru diabetologie za období 2007–2016 (NZIS report č. K/1 (08/2017))*. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece--diabetologie>
- [79] ŠKRHA, J., T. PELIKÁNOVÁ, M. PRÁZNÝ a M. KVAPIL. Česká diabetologická společnost. *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu*. 2020. Dostupné z: <https://www.diab.cz/standardy>
- [80] ZHANG, Xuhuiqun, Amandeep SANDHU, Indika EDIRISINGHE a Britt M. BURTON-FREEMAN. Plasma and Urinary (Poly)phenolic Profiles after 4-Week Red Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Intake with or without Fructo-Oligosaccharide Supplementation. *Molecules*. 2020, **25**(20), 4777. Doi:10.3390/MOLECULES25204777
- [81] ESMAILLZADEH, Ahmad, Farideh TAHBAZ, Iraj GAIENI, Hamid ALAVI-MAJD a Leila AZADBAKHT. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *Journal of Medicinal Food*. 2004, **7**(3), 305–308. Doi:10.1089/JMF.2004.7.305
- [82] ROCK, Wasseem, Mira ROSENBLAT, Rachel MILLER-LOTAN, Andrew P. LEVY, Mazen ELIAS a Michael AVIRAM. Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008, **56**(18), 8704–8713. Doi:10.1021/JF801756X
- [83] SZUCHMAN, Andrea, Michael AVIRAM, Ramadan MUSA, Soliman KHATIB a Jacob VAYA. Characterization of oxidative stress in blood from diabetic vs. hypercholesterolaemic patients, using a novel synthesized marker. *Biomarkers*. 2008, **13**(1), 119–131. Doi:10.1080/13547500701614556
- [84] KUTAN FENERCIOGLU, A., T. SALER, E. GENC, H. SABUNCU a Y. ALTUNTAS. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010, **33**(2), 118–124. Doi:10.1007/BF03346565
- [85] KREJČÍ, D., L. PEHALOVÁ, A. TALÁBOVÁ, K. POKOROVÁ, I. KATINOVÁ, J. MUŽÍK a L. DUŠEK. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice, Novotvary 2018*. 2021. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>
- [86] NUÑEZ-SÁNCHEZ, María A., Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS, Rocío GARCÍA-VILLALBA, Tamara MONEDERO-SAIZ, Noelia V. GARCÍA-TALAVERA, María B. GÓMEZ-SÁNCHEZ, Carmen SÁNCHEZ-ÁLVAREZ, Ana M. GARCÍA-ALBERT, Francisco J. RODRÍGUEZ-GIL, Miguel RUIZ-MARÍN, Francisco A. PASTOR-QUIRANTE, Francisco MARTÍNEZ-DÍAZ, Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN, Juan Carlos ESPÍN a María Teresa GARCÍA-CONESA. Gene expression changes in colon tissues from colorectal cancer patients following the intake of an ellagitannin-containing pomegranate extract: a randomized clinical trial. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017, **42**, 126–133.

Doi:10.1016/J.JNUTBIO.2017.01.014

- [87] NUÑEZ-SÁNCHEZ, María A., Rocío GARCÍA-VILLALBA, Tamara MONEDERO-SAIZ, Noelia V. GARCÍA-TALAVERA, María B. GÓMEZ-SÁNCHEZ, Carmen SÁNCHEZ-ÁLVAREZ, Ana M. GARCÍA-ALBERT, Francisco J. RODRÍGUEZ-GIL, Miguel RUIZ-MARÍN, Francisco A. PASTOR-QUIRANTE, Francisco MARTÍNEZ-DÍAZ, María J. YÁÑEZ-GASCÓN, Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS, Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN a Juan C. ESPÍN. Targeted metabolic profiling of pomegranate polyphenols and urolithins in plasma, urine and colon tissues from colorectal cancer patients. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014, **58**(6), 1199–1211. Doi:10.1002/mnfr.201300931
- [88] NUÑEZ-SÁNCHEZ, María A., Alberto DÁVALOS, Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS, Patricia CASAS-AGUSTENCH, Francesco VISIOLI, Tamara MONEDERO-SAIZ, Noelia V. GARCÍA-TALAVERA, María B. GÓMEZ-SÁNCHEZ, Carmen SÁNCHEZ-ÁLVAREZ, Ana M. GARCÍA-ALBERT, Francisco J. RODRÍGUEZ-GIL, Miguel RUIZ-MARÍN, Francisco A. PASTOR-QUIRANTE, Francisco MARTÍNEZ-DÍAZ, Francisco A. TOMÁS-BARBERÁN, María Teresa GARCÍA-CONESA a Juan Carlos ESPÍN. MicroRNAs expression in normal and malignant colon tissues as biomarkers of colorectal cancer and in response to pomegranate extracts consumption: Critical issues to discern between modulatory effects and potential artefacts. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015, **59**(10), 1973–1986. Doi:10.1002/MNFR.201500357
- [89] SARTIPPOUR, Maryam R., Navidra P. SEERAM, Jian Yu RAO, Aune MORO, Diane M. HARRIS, Susanne M. HENNING, Amita FIROUZI, Matthew B. RETTIG, William J. ARONSON, Allan J. PANTUCK a David HEBER. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *International Journal of Oncology*. 2008, **32**(32), 475–480. Doi:10.3892/ijo.32.2.475
- [90] PANTUCK, Allan J., John T. LEPPERT, Nazy ZOMORODIAN, William ARONSON, Jenny HONG, R. James BARNARD, Navindra SEERAM, Harley LIKER, Hejing WANG, Robert ELASHOFF, David HEBER, Michael AVIRAM, Louis IGNARRO a Arie BELLDEGRUN. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006, **12**(13), 4018–4026. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2290
- [91] STENNER-LIEWEN, Frank, Heike LIEWEN, Richard CATHOMAS, Christoph RENNER, Ulf PETRAUSCH, Tullio SULSER, Katharina SPANAUS, Hans Helge SEIFERT, Räto Thomas STREBEL, Alexander KNUTH, Panagiotis SAMARAS a Michael MÜNTENER. Daily Pomegranate Intake Has No Impact on PSA Levels in Patients with Advanced Prostate Cancer - Results of a Phase IIb Randomized Controlled Trial. *Journal of Cancer*. 2013, **4**(7), 597–605. Doi:10.7150/JCA.7123
- [92] PALLER, C. J., X. YE, P. J. WOZNIAK, B. K. GILLESPIE, P. R. SIEBER, R. H. GREENGOLD, B. R. STOCKTON, B. L. HERTZMAN, M. D. EFROS, R. P. ROPER, H. R. LIKER a M. A. CARDUCCI. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2013, **16**(1), 50–55. Doi:10.1038/PCAN.2012.20
- [93] FREEDLAND, Stephen J., Michael CARDUCCI, Nils KROEGER, Alan PARTIN, Jian Yu RAO, Yusheng JIN, Susan KERKOUTIAN, Hong WU, Yunfeng LI, Patricia CREEL, Kelly MUNDY,

- Robin GURGANUS, Helen FEDOR, Serina A. KING, Yanjun ZHANG, David HEBER a Allan J. PANTUCK. A double-blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer before radical prostatectomy. *Cancer Prevention Research*. 2013, **6**(10), 1120–1127. Doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0423
- [94] THOMAS, R., M. WILLIAMS, H. SHARMA, A. CHAUDRY a P. BELLAMY. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer--the U.K. NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2014, **17**(2), 180–186. Doi:10.1038/PCAN.2014.6
- [95] PANTUCK, A. J., C. A. PETTAWAY, R. DREICER, J. CORMAN, A. KATZ, A. HO, W. ARONSON, W. CLARK, G. SIMMONS a D. HEBER. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of pomegranate extract on rising PSA levels in men following primary therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2015, **18**(3), 242–248. Doi:10.1038/PCAN.2015.32
- [96] PAUR, Ingvild, Wolfgang LILLEBY, Siv Kjølrsrud BØHN, Erik HULANDER, Willibrord KLEIN, Ljiljana VLATKOVIC, Karol AXCRONA, Nils BOLSTAD, Trine BJØRO, Petter LAAKE, Kristin A. TASKÉN, Aud SVINDLAND, Lars Magne ERI, Bjørn BRENNHOVD, Monica H. CARLSEN, Sophie D. FOSSÅ, Sigbjørn S. SMELAND, Anette S. KARLSEN a Rune BLOMHOFF. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clinical Nutrition*. 2017, **36**(3), 672–679. Doi:10.1016/J.CLNU.2016.06.014
- [97] JARRARD, David, Mikolaj FILON, Wei HUANG, Tom HAVIGHURST, Katina DESHONG, Kyung Mann KIM, Badrinath R. KONETY, Daniel SALTZSTEIN, Hasan MUKHTAR, Barbara WOLLMER, Chen SUEN, Margaret G. HOUSE, Howard L. PARNES a Howard H. BAILEY. A phase II randomized placebo-controlled trial of pomegranate fruit extract in men with localized prostate cancer undergoing active surveillance. *The Prostate*. 2021, **81**(1), 41–49. Doi:10.1002/PROS.24076
- [98] STOLARCZYK, Magdalena, Marek NARUSZEWICZ a Anna K. KISS. Extracts from *Epilobium* sp. herbs induce apoptosis in human hormone-dependent prostate cancer cells by activating the mitochondrial pathway. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013, **65**(7), 1044–1054. Doi:10.1111/JPHP.12063
- [99] SALEEM, Ammar, Michael HUSHEEM, Pirkko HÄRKÖNEN a Kalevi PIHLAJA. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002, **81**(3), 327–336. Doi:10.1016/S0378-8741(02)00099-5
- [100] ÁVILA-GÁLVEZ, María Ángeles, Rocío GARCÍA-VILLALBA, Francisco MARTÍNEZ-DÍAZ, Beatriz OCAÑA-CASTILLO, Tamara MONEDERO-SAIZ, Adela TORRECILLAS-SÁNCHEZ, Beatriz ABELLÁN, Antonio GONZÁLEZ-SARRÍAS a Juan Carlos ESPÍN. Metabolic Profiling of Dietary Polyphenols and Methylxanthines in Normal and Malignant Mammary Tissues from Breast Cancer Patients. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2019, **63**(9), 1801239. Doi:10.1002/MNFR.201801239
- [101] Národní screeningové centrum – Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. *Rakovina děložního čípku*. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/zdravycipek/index.php?pg=rakovina-delozniho-cipku>

- [102] HE, Meizhu, Lijie XIA a Jinyao LI. Potential mechanisms of plant-derived natural products in the treatment of cervical cancer. *Biomolecules*. 2021, **11**(10), 1539. Doi:10.3390/biom11101539
- [103] GONZALEZ-CASTILLO, Marily, Maria DE JESUS LOERA, Juan ASCACIO-VALDES, Raul RODRÍGUEZ-HERRERA, Alejandro ZUGASTI-CRUZ, Mauricio SALINAS-SANTANDER, Ana Cecilia CEPEDA-NIETO, Ileana VERA-REYES, Mayela DEL ÁNGEL-MARTÍNEZ a Antonio MORLETT-CHAVEZ. Punicalin and ellagic acid from pomegranate peel extract facilitate apoptotic behaviour in the Hela cell line. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, **34**(6), 2181–2189. Doi:10.36721/PJPS.2021.34.6.REG.2181-2189.1
- [104] MOHAMED, Omar, Aboelftouh AMMAR, Mehmet ILKTAC a Hayrettin Ozan GULCAN. Urolithins and their antimicrobial activity: A short review. *EMU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020, **3**(2), 117–124. Dostupné z: <https://dergipark.org.tr/emujpharmsci>
- [105] REDDY, Muntha K., Sashi K. GUPTA, Melissa R. JACOB, Shabana I. KHAN a Daneel FERREIRA. Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and phenolic acids from *Punica granatum* L. *Planta Medica*. 2007, **73**(5), 461–467. Doi:10.1055/S-2007-967167
- [106] BIALONSKA, Dobrosława, Sashi G. KASIMSETTY, Kevin K. SCHRADER a Daneel FERREIRA. The effect of pomegranate (*Punica granatum* L.) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009, **57**(18), 8344–8349. Doi:10.1021/JF901931B
- [107] BIALONSKA, Dobrosława, Priya RAMNANI, Sashi G. KASIMSETTY, Kesava R. MUNTHA, Glenn R. GIBSON a Daneel FERREIRA. The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *International Journal of Food Microbiology*. 2010, **140**(2–3), 175–182. Doi:10.1016/J.IJFOODMICRO.2010.03.038
- [108] ACQUADRO, Stefano, Andrea CIVRA, Cecilia CAGLIERO, Arianna MARENGO, Massimo RITTÀ, Rachele FRANCESE, Cinzia SANNA, Cinzia BERTEA, Barbara SGORBINI, David LEMBO, Manuela DONALISIO a Patrizia RUBIOLO. *Punica granatum* Leaf Ethanol Extract and Ellagic Acid as Inhibitors of Zika Virus Infection. *Planta Medica*. 2020, **86**(18), 1363–1374. Doi:10.1055/A-1232-5705
- [109] JASSIM, Sabah A.A. a M. A. NAJI. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*. 2003, **95**(3), 412–427. Doi:10.1046/J.1365-2672.2003.02026.X
- [110] LI, Ping, Ruikun DU, Zinuo CHEN, Yanyan WANG, Peng ZHAN, Xinyong LIU, Dongwei KANG, Zhaoyu CHEN, Xiujuan ZHAO, Lin WANG, Lijun RONG a Qinghua CUI. Punicalagin is a neuraminidase inhibitor of influenza viruses. *Journal of Medical Virology*. 2021, **93**(6), 3465–3472. Doi:10.1002/JMV.26449
- [111] LI, Huifang, Feng XU, Chang LIU, Ang CAI, Joel A. DAIN, Dongli LI, Navindra P. SEERAM, Bongsup P. CHO a Hang MA. Inhibitory Effects and Surface Plasmon Resonance-Based Binding Affinities of Dietary Hydrolyzable Tannins and Their Gut Microbial Metabolites on SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021,

- 69(41), 12197–12208. Doi:10.1021/ACS.JAFC.1C03521
- [112] YOSHIDA, Takashi, Tsutomu HATANO, Hideyuki ITO a Takuo OKUDA. Structural diversity and antimicrobial activities of ellagitannins. *Chemistry and Biology of Ellagitannins: An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols*. 2009, 55–93. ISBN: 978-981-279-740-7. Doi:10.1142/9789812797414_0002
- [113] DELL'AGLI, Mario, Silvia PARAPINI, Nicoletta BASILICO, Luisella VEROTTA, Donatella TARAMELLI, C. Colin BERRY a Enrica BOSISIO. In vitro studies on the mechanism of action of two compounds with antiplasmodial activity: Ellagic acid and 3,4,5-trimethoxyphenyl (6'-O-galloyl)- β -D-glucopyranoside. *Planta Medica*. 2003, **69**(2), 162–164. Doi:10.1055/S-2003-37706
- [114] LEUNG, Wai K., Justin C.Y. WU, S. M. LIANG, L. S. CHAN, Francis K.L. CHAN, He XIE, Sara S.L. FUNG, Aric J. HUI, Vincent W.S. WONG, Chun Tao CHE a Joseph J.Y. SUNG. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with traditional Chinese herbal medicine: a randomized placebo-controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006, **101**(7), 1574–1580. Doi:10.1111/J.1572-0241.2006.00576.X
- [115] KAMALI, Mohammadali, Hamid TAVAKOLI, Mahmoud KHODADOOST, Hamed DAGHAGHZADEH, Mohammad KAMALINEJAD, Latif GACHKAR, Marjan MANSOURIAN a Payman ADIBI. Efficacy of the *Punica granatum* peels aqueous extract for symptom management in ulcerative colitis patients. A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2015, **21**(3), 141–146. Doi:10.1016/J.CTCP.2015.03.001
- [116] LAUCHE, Romy, Syal KUMAR, Julia HALLMANN, Rainer LÜDTKE, Thomas RAMPP, Gustav DOBOS a Jost LANGHORST. Efficacy and safety of Ayurvedic herbs in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised controlled crossover trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2016, **26**, 171–177. Doi:10.1016/J.CTIM.2016.04.002
- [117] ABDOLHOSSEINI, Shahrbanoo, Fataneh HASHEM-DABAGHIAN, Roshanak MOKABERINEJAD, Omid SADEGHPOUR a Mitra MEHRABANI. Effects of pomegranate and spearmint syrup on nausea and vomiting during pregnancy: A randomized controlled clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2017, **19**(10). Doi:10.5812/IRCMJ.13542
- [118] SCAIOLI, Eleonora, Andrea BELLUZZI, Luigi RICCIARDIELLO, Daniele DEL RIO, Enrica ROTONDO, Pedro MENA, Eleonora DERLINDATI a Francesca DANESI. Pomegranate juice to reduce fecal calprotectin levels in inflammatory bowel disease patients with a high risk of clinical relapse: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019, **20**(1), Article number: 327. Doi:10.1186/S13063-019-3321-8
- [119] DOSEDĚL, Martin, Jozef MALÝ a Martin PROCHÁZKA. Možnosti samoléčení u vybraných chorob gastrointestinálního traktu u těhotných a kojících žen. *Praktické lékařství*. 2011, 280–285. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2011/06/09.pdf>
- [120] SIDDARTH, Prabha, Zhaoping LI, Karen J. MILLER, Linda M. ERCOLI, David A. MERRIL, Susanne M. HENNING, David HEBER a Gary W. SMALL. Randomized placebo-

- controlled study of the memory effects of pomegranate juice in middle-aged and older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2020, **111**(1), 170–177.
Doi:10.1093/ajcn/nqz241
- [121] LIU, Sophia, Davide D'AMICO, Eric SHANKLAND, Saakshi BHAYANA, Jose M. GARCIA, Patrick AEBISCHER, Chris RINSCH, Anurag SINGH a David J. MARCINEK. Effect of Urolithin A Supplementation on Muscle Endurance and Mitochondrial Health in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2022, **5**(1).
Doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.44279
- [122] VINI, Ravindran, Juberiya M. AZEEZ, Viji REMADEVI, T. R. SUSMI, R. S. AYSWARYA, Anjana Sasikumar SUJATHA, Parvathy MURALEEDHARAN, Lakshmi Mohan LATHIKA a Sreeja SREEHARSHAN. Urolithins: The Colon Microbiota Metabolites as Endocrine Modulators: Prospects and Perspectives. *Frontiers in Nutrition*. 2022, **8**, Article 800990. Doi:10.3389/FNUT.2021.800990
- [123] SREEJA, Sreekumar, Thankayyan R. SANTHOSH KUMAR, Baddireddi S. LAKSHMI a Sreeharshan SREEJA. Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012, **23**(7), 725–732.
Doi:10.1016/J.JNUTBIO.2011.03.015
- [124] PAPOUTSI, Zoi, Eva KASSI, Anna TSIAPARA, Nikolas FOKIALAKIS, George P. CHROUSOS a Paraskevi MOUTSATSOU. Evaluation of estrogenic/antiestrogenic activity of ellagic acid via the estrogen receptor subtypes ERalpha and ERbeta. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005, **53**(20), 7715–7720. Doi:10.1021/JF0510539
- [125] GRAMEC SKLEDAR, Darja, Tihomir TOMAŠIČ, Marija SOLLNER DOLENC, Lucija PETERLIN MAŠIČ a Anamarija ZEGA. Evaluation of endocrine activities of ellagic acid and urolithins using reporter gene assays. *Chemosphere*. 2019, **220**, 706–713.
Doi:10.1016/J.CHEMOSPHERE.2018.12.185
- [126] FERIANEC, Vladimír, Matej FÜLÖP, Miriam JEŽOVIČOVÁ, Jana RADOŠINSKÁ, Marta HUSSEINOVÁ, Michaela FERIANCOVÁ, Dominika RADOŠINSKÁ, Miroslav BARANČÍK, Jana MUCHOVÁ, Petra HÖGGER a Zdeňka ĎURAČKOVÁ. The Oak-wood Extract Robuvit® Improves Recovery and Oxidative Stress after Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2020, **12**(4), 1–13.
Doi:10.3390/NU12040913
- [127] ROSA, Jan, Vladimír PALIČKA a Svatopluk BÝMA. Osteoporóza. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy/2017/DP-Osteoporozna.pdf>
- [128] WEI, Wei, Chenjian PENG, Renjun GU, Xiwu YAN, Jiapeng YE, Zhuicheng XU, Xianjie SHENG, Guicheng HUANG a Yang GUO. Urolithin A attenuates RANKL-induced osteoclastogenesis by co-regulating the p38 MAPK and Nrf2 signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2022, **921**, 174865.
Doi:10.1016/J.EJPBAR.2022.174865
- [129] WANG, Zhe, Guobin QI, Zhuokai LI, Xu CUI, Shengyang GUO, Yueqi ZHANG, Pan CAI a Xiuhui WANG. Effects of urolithin A on osteoclast differentiation induced by receptor

- activator of nuclear factor- κ B ligand via bone morphogenic protein 2. *Bioengineered*. 2022, **13**(3), 5064–5078. Doi:10.1080/21655979.2022.2036893
- [130] TAO, Huaqiang, Wenming LI, Wei ZHANG, Chen YANG, Chun ZHANG, Xiaolong LIANG, Juan YIN, Jiaxiang BAI, Gaoran GE, Haifeng ZHANG, Xing YANG, Hongxia LI, Yaozeng XU, Yuefeng HAO, Yu LIU a Dechun GENG. Urolithin A suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by, suppresses inflammation and downstream NF- κ B activated pyroptosis pathways. *Pharmacological Research*. 2021, **174**. Doi:10.1016/J.PHRS.2021.105967
- [131] LU, Jinwei, Chenyi YE, Yanyong HUANG, Donghui HUANG, Lan TANG, Weiduo HOU, Zihui KUANG, Yazhou CHEN, Shining XIAO, Mumingjiang YISHAKE a Rongxin HE. Corilagin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and inhibits oestrogen deficiency-induced bone loss via the NF- κ B and PI3K/AKT signalling pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020, **24**(18), 10444–10457. Doi:10.1111/JCMM.15657
- [132] MO, Jiao, Renhua YANG, Fan LI, Bo HE, Xiaochao ZHANG, Yuqin ZHAO, Zhiqiang SHEN a Peng CHEN. Geraniin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) via activating β -catenin: a comparative study between BMSCs from normal and osteoporotic rats. *Journal of Natural Medicines*. 2019, **73**(1), 262–272. Doi:10.1007/S11418-018-1242-6
- [133] LI, Kejia, Xiaochao ZHANG, Bo HE, Renhua YANG, Yue ZHANG, Zhiqiang SHEN, Peng CHEN a Wei DU. Geraniin promotes osteoblast proliferation and differentiation via the activation of Wnt/ β -catenin pathway. *Biomedicine & Pharmacotherap*. 2018, **99**, 319–324. Doi:10.1016/J.BIOPHA.2018.01.040
- [134] HERBER, Otto, Dalibor PACÍK a Michael URBAN. Onemocnění prostaty. *Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře* [online]. 2005. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-2003-2007/Onemocneni-prostaty.pdf>
- [135] CSIKÓS, Eszter, Adrienn HORVÁTH, Kamilla ÁCS, Nóra PAPP, Viktória Lilla BALÁZS, Marija Sollner DOLENC, Maša KENDA, Nina Kočevar GLAVAČ, Milan NAGY, Michele PROTTI, Laura MERCOLINI, Györgyi HORVÁTH a Ágnes FARKAS. Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules*. 2021, **26**(23). Doi:10.3390/molecules26237141
- [136] ESPOSITO, Cristina, Cristina SANTARCANGELO, Raffaello MASSELLI, Giuseppe BUONOMO, Giovanna NICOTRA, Violetta INSOLIA, Maria D'AVINO, Giuseppe CARUSO, Antonio Riccardo BUONOMO, Roberto SACCHI, Eduardo SOMMELLA, Pietro CAMPIGLIA, Gian Carlo TENORE a Maria DAGLIA. *Epilobium angustifolium* L. extract with high content in oenothain B on benign prostatic hyperplasia: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, **138**, 111414. Doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.111414
- [137] DARAKHSHAN, Sara, Mohammad MALMIR, Fereshteh BAGHERI, Mohsen SAFAEI, Roohollah SHARIFI, Masoud SADEGHI, Masoud HATAMI, Hamid Reza MOZAFFARI a Reza TAHVILIAN. The effects of pomegranate peel extract on recurrent aphthous stomatitis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2019, **32**(3), 115–120.

Doi:10.2478/CIPMS-2019-0021

- [138] BANSAL, Aayushi, Nikhil MARWAH, Anant Gopal NIGAM, Puneet GOENKA a Deepak GOEL. Effect of *Achyranthes aspera*, 0.2% Aqueous Chlorhexidine Gluconate and *Punica granatum* Oral Rinse on the Levels of Salivary *Streptococcus mutans* in 8 to 12 Years Old Children. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2015, **16**(11), 903–909. Doi:10.5005/JP-JOURNALS-10024-1779
- [139] MISHRA, Pooja, Nikhil MARWAH, Neha AGARWAL, Yogita CHATURVEDI a Thejavinuo SUOHU. Comparison of *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, and *Vitis vinifera* seed extracts used as mouthrinse on salivary *Streptococcus mutans* levels in children. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2019, **20**(8), 920–927. Doi:10.5005/jp-journals-10024-2617

9. Abstrakt

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOGNOZIE A FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

Autor: Zuzana Lazarová

Názov diplomovej práce: Zdroje ellagotanínov a ich vplyv na ľudský organizmus

Školiteľ: doc. PharmDr. Tomáš Siatka, CSc.

Diplomová práca 2021/2022, počet strán: 87

Táto diplomová práca je literárnou rešeršou, ktorá sa zameriava na prehľad ellagotanínov, ich zdrojmi, biodostupnosťou, metabolizmom v ľudskom organizme a účinkami v ľudskom organizme. Ellagotaníny sa radia medzi hydrolyzovateľné triesloviny, ktoré v gastrointestinálnom trakte človeka podliehajú hydrolýze za vzniku kyseliny ellagovej. S vysokým obsahom ellagotanínov sa stretávame v čeľadiach Elaeagnaceae, Fagaceae, Geraniaceae, Lythraceae, Onagraceae a v niektorých druhoch čeľade Rosaceae. Ellagotaníny sa nachádzajú v liečivých rastlinách aj v bežne dostupných potravinách, hlavne v bobuľovitom ovocí a orechoch. Črevná mikrobióta má schopnosť metabolizovať kyselinu ellagovú na biodostupnejšie urolitíny, avšak v mikrobiálnej premene ellagotanínov sú v populácii silné interindividuálne rozdiely. Klinické štúdie nám poskytujú dôkazy o farmakologických účinkoch ellagotanínov pri viacerých ochoreniach vrátane kardiovaskulárnych ochorení, diabetes mellitus, onkologických ochorení, ochorení centrálného nervového systému, gastrointestinálneho systému, muskuloskeletálneho systému, endokrinných ochorení a ochorení ústnej dutiny, ktoré sú v tejto diplomovej práci analyzované.

Kľúčové slová: ellagotaníny, biodostupnosť, klinické štúdie, účinky

10. Abstract

CHARLES UNIVERSITY

PHARMACEUTICAL FACULTY IN HRADEC KRÁLOVÉ

DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND PHARMACEUTICAL BOTANY

Author: Zuzana Lazarová

Title of diploma thesis: Sources of ellagitannins and their effects on human organism

Supervisor: doc. PharmDr. Tomáš Siatka, CSc.

Diploma thesis 2021/2022, pages: 87

This diploma thesis is a literature review which focuses on an overview of ellagitannins, their sources, bioavailability, metabolism in the human body and effects on the human organism. Ellagitannins belong to the class of hydrolysable tannins which in the human gastrointestinal tract undergo hydrolysis to form ellagic acid. There is a high content of ellagitannins in the families Elaeagnaceae, Fagaceae, Geraniaceae, Lythraceae, Onagraceae and in some species of the family Rosaceae. Ellagitannins are found in medicinal plants as well as in commonly available foods, especially in berries and nuts. The intestinal microflora has the ability to metabolize ellagic acid to more bioavailable urolithins, but there are strong interindividual differences in the microbial conversion of ellagitannins among the population. Clinical studies provide evidence of the pharmacological activities of ellagitannins in many diseases, including cardiovascular diseases, diabetes mellitus, oncological diseases, central nervous system diseases, gastrointestinal diseases, musculoskeletal diseases, endocrine diseases and oral cavity diseases, which are analyzed in this diploma thesis.

Keywords: ellagitannins, bioavailability, clinical studies, effects