

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.40>**КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР ВЛИЯНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНА И ИХ СООТВЕТСТВУЮЩИХ МЕТАБОЛИТОВ НА ЗДОРОВЬЕ КИШЕЧНИКА И ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ**

Обзор

**Аметова Л.О.<sup>1,\*</sup>, Процай Н.А.<sup>2</sup>, Морозенко А.А.<sup>3</sup>, Мусаханова Н.Р.<sup>4</sup>, Эмирусенов Л.Н.<sup>5</sup>, Соломко Д.В.<sup>6</sup>, Худайбердиев Э.Ш.<sup>7</sup>, Нагаш Л.А.<sup>8</sup>, Туник И.Р.<sup>9</sup>, Костовская А.А.<sup>10</sup>, Костовская М.А.<sup>11</sup>, Калиберденко В.Б.<sup>12</sup>, Шендрик А.И.<sup>13</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-1496-4954;<sup>6</sup> ORCID : 0009-0001-7328-680X;<sup>7</sup> ORCID : 0009-0006-7549-7914;<sup>12</sup> ORCID : 0000-0003-1693-3190;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13</sup> Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация<sup>12</sup> Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (ametova-lilya[at]bk.ru)

**Аннотация**

В последние несколько десятилетий полифенолы, в частности флавоноиды, привлекли внимание исследователей, поскольку они связаны с полезными для здоровья эффектами, которые даёт диета, богатая овощами и фруктами, в том числе умеренное потребление вина. Последние научные данные свидетельствуют о том, что полифенолы вина оказывают своё воздействие посредством взаимодействия с микробиотой кишечника, поскольку они, по-видимому, регулируют микробиоту и в то же время метаболизируются кишечными бактериями в специфические биодоступные метаболиты. Микробные метаболиты лучше усваиваются, чем их предшественники, и могут оказывать положительное влияние на здоровье пищеварительной системы (местное воздействие), а после усвоения – на ткани и органы (системное воздействие). Различия в составе и функциях микробиоты кишечника у разных людей могут влиять на активность полифенолов и, следовательно, на их воздействие на здоровье. Цель этого обзора – объединить знания о метаболизме и механизмах действия полифенолов вина как на местном, так и на системном уровне, подчеркнув их влияние на микробиом кишечника и межличностную вариативность, связанную с метаболизмом полифенолов и дальнейшими физиологическими эффектами. Также обсуждаются перспективные диетические подходы, связанные с полифенолами вина, помимо сообщества микробиоты кишечника и метаболизма.

**Ключевые слова:** полифенолы вина, флавоноиды, микробиота кишечника, микробные фенольные метаболиты, индивидуальная вариативность.

**A COMPREHENSIVE REVIEW OF THE EFFECTS OF WINE POLYPHENOLS AND THEIR RESPECTIVE METABOLITES ON GUT AND WHOLE BODY HEALTH**

Review article

**Ametova L.O.<sup>1,\*</sup>, Protsay N.A.<sup>2</sup>, Morozenko A.A.<sup>3</sup>, Musakhanova N.R.<sup>4</sup>, Emirusenov L.N.<sup>5</sup>, Solomko D.V.<sup>6</sup>, Khudaiberdiev E.S.<sup>7</sup>, Nagash L.A.<sup>8</sup>, Tunik I.R.<sup>9</sup>, Kostovskaya A.A.<sup>10</sup>, Kostovskaia M.A.<sup>11</sup>, Kaliberdenko V.B.<sup>12</sup>, Shendrik A.I.<sup>13</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-1496-4954;<sup>6</sup> ORCID : 0009-0001-7328-680X;<sup>7</sup> ORCID : 0009-0006-7549-7914;<sup>12</sup> ORCID : 0000-0003-1693-3190;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation<sup>12</sup> S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

\* Corresponding author (ametova-lilya[at]bk.ru)

**Abstract**

Over the past few decades, polyphenols, particularly flavonoids, have attracted the attention of researchers because of their association with the health benefits of a diet rich in fruits and vegetables, including moderate consumption of wine. Recent scientific evidence suggests that wine polyphenols exert their effects through interaction with the gut microbiota, as they appear to regulate the microbiota and at the same time are metabolized by gut bacteria into specific bioavailable metabolites. Microbial metabolites are better absorbed than their precursors and may have positive effects on digestive health (local effects) and, once absorbed, on tissues and organs (systemic effects). Differences in the composition and function of the gut microbiota in different individuals may influence the activity of polyphenols and hence their health effects. This review aims to integrate knowledge on the metabolism and mechanisms of action of wine polyphenols at both local and systemic levels, highlighting their influence on the gut microbiome and the interindividual variability associated with polyphenol metabolism and further physiological effects. Promising dietary approaches related to wine polyphenols beyond the gut microbiota and metabolism community are also discussed.

**Keywords:** wine polyphenols, flavonoids, gut microbiota, microbial phenolic metabolites, individual variation.

## Введение

Среди продуктов, богатых полифенолами, вино – и в частности красное вино – вызывает большой интерес у научного сообщества, особенно с тех пор, как различные эпидемиологические и рандомизированные клинические исследования, такие как Международное исследование MONICA (мониторинг тенденций и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний) [1] и более позднее исследование PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) [1], показали, что умеренное потребление вина в рамках здорового питания и образа жизни связано с защитным эффектом от соответствующих хронических заболеваний. Действительно, несмотря на содержание этанола в вине, в рецензируемых эпидемиологических исследованиях, а также в исследованиях на животных и, в меньшей степени, на людях, хорошо задокументировано, что умеренное потребление вина связано со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета и нейродегенеративных расстройств, среди прочего [1], [2]. Эти эффекты в основном связывают с содержанием полифенолов в вине. Количество полифенолов в вине, хотя и сильно варьируется, оценивается примерно в 150–400 мг/л в белых винах и 900–1400 мг/л в молодых красных винах [3]. Красное вино представляет собой уникальную комбинацию фенольных структур, включая флавоноиды в качестве основных соединений, а именно мономеры флаван-3-ол (катехин и эпикатехин), олигомеры и полимеры (проантоцианидины или конденсированные дубильные вещества), антоцианы (в основном мальвидин-3-О-глюкозид) и флавонолы (кверцетин, мирицетин и кемпферол и их производные, гликозиды), но также и нефлавоноидные соединения, такие как гидроксibenзойная и гидроксикоричная кислоты, фенольные спирты, стильбены и эллагитаннины.

Роль пищевых полифенолов в поддержании здоровья человека во многом зависит от их биодоступности, всасывания и метаболизма [4]. Было подсчитано, что после приема внутрь только 5–10% от общего количества потребляемых полифенолов могут быть усвоены в тонком кишечнике, тогда как 90–95% попадают в толстый кишечник [5], где микробиота преобразует полифенолы в биодоступные метаболиты, которые могут быть даже более биологически активными, чем их предшественники (рис. 1) [6], [7]. Сообщалось об индивидуальной вариативности выработки метаболитов в зависимости от конкретной химической структуры полифенола и различий/вариаций в микробиоте кишечника [8], [9]. Пищевые полифенолы и/или их метаболиты могут оказывать положительное влияние на здоровье на местном уровне, непосредственно во время прохождения через ротовую полость и желудочно-кишечный тракт, а также на системном уровне после всасывания. Фактические концентрации фенольных метаболитов, которые могут быть обнаружены в просвете кишечника человека (местный эффект) при реалистичном потреблении полифенолов, могут достигать миллимолярного диапазона. Наиболее заметными положительными местными эффектами полифенолов и их микробных метаболитов для здоровья могут быть модуляция кишечной микробиоты, противовоспалительное действие и модуляция иммунной функции. Часть из них также может всасываться и обнаруживаться в плазме в виде фенольных конъюгатов в концентрациях от наномолярных до низких микромолярных [10]. На системном уровне было описано потенциальное кардио- и нейропротекторное действие полифенолов, а также их благотворная роль в профилактике некоторых видов рака, диабета, воспалительных заболеваний и метаболических нарушений [11], [12], [13].

Считается, что существует двустороннее взаимодействие между полифенолами и микробиотой кишечника, так что не только микробиом кишечника участвует в метаболизме винных полифенолов, но и фенольные соединения и их микробные метаболиты могут влиять на микробиоту кишечника и оказывать пребиотическое воздействие на бактерии. В желудочно-кишечном тракте человека обитает уникальная экосистема микроорганизмов, в которой доминирующими типами бактерий являются *Firmicutes* (в том числе роды *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* и *Faecalibacterium*) и *Bacteroidetes* (в том числе роды *Bacteroides* и *Prevotella*) [14]. Микробиота кишечника взрослого человека считается относительно стабильной на протяжении всей взрослой жизни, вплоть до преклонного возраста [15]. Однако несколько исследований показали, что внешние факторы, такие как диета и приём антибиотиков, вызывают кратковременные колебания в микробиоте кишечника. Из-за важной роли микробиоты кишечника в здоровье человека дисбаланс в её составе и/или функция (дисбиоз) считается возможной причиной кишечных, метаболических и аутоиммунных заболеваний [16]. Для регулирования состава и метаболической активности микробиоты кишечника человека было предложено несколько стратегий, в том числе употребление некоторых видов полифенолов [17]. Действительно, для изучения влияния полифенолов (из вина) на микробиоту кишечника необходим междисциплинарный подход, учитывающий сложность микробиома человека и его метаболическую функцию, различия между группами населения и взаимодействие с другими биологически активными компонентами пищи.

## Метаболизм винных полифенолов

Первый этап переваривания полифенолов происходит в ротовой полости. Во время пережёвывания пища разделяется на мелкие кусочки и смешивается со слюной и ферментами микробиоты полости рта, такими как гликозидазы, которые могут привести к гидролизу некоторых флавоноид-О-гликозидов [18]. При прохождении через пищеварительный тракт в желудок размер частиц пищи уменьшается, что способствует высвобождению фенольных соединений из пищевой матрицы [19]. В тонком кишечнике флавоноидные гликозиды могут гидролизироваться лактозой флоридзингидролазой (LPH) в эпителиальных клетках щеточной каёмки, и образующиеся агликоны попадают в энтероцит путём пассивной диффузии [20]. Было высказано предположение, что некоторые флавоноиды могут также транспортироваться в эпителиальные клетки активным натрий-зависимым переносчиком глюкозы SGLT1 и гидролизироваться в клетке цитозольной  $\beta$ -гликозидазой (CBG) [21]. При переносе через энтероцит полифенолы подвергаются реакциям конъюгации II фазы (глюкуронизации, сульфатации и О-метилированию) и дальнейшее расширенное преобразование происходит в печени, где также может происходить энтерогепатический транспорт в желчи, и некоторые конъюгированные метаболиты возвращаются обратно в тонкий кишечник [22]. Реакции конъюгации могут также включать глутатион (GSH), который в значительных количествах присутствует в большинстве тканей. Эта реакция может происходить как спонтанно, так и катализироваться ферментами фазы II – глутатион-S-трансферазами (GST) [23].

Действительно, биодоступность полифенолов очень низкая. Что касается флаванолов и антоцианов, которые составляют большую часть фенольных соединений в красном вине, то их концентрация в плазме при реалистичном потреблении с пищей находится в диапазоне от наномолярных до низких микромолярных [24]. Еще более низкая биодоступность характерна для ресвератрола, для которого, как было показано, при употреблении в количестве до 1,0 г максимальная концентрация в плазме крови у людей составляет ~0,6 мкМ [25]. Низкая биодоступность, связанная с очень низкой концентрацией ресвератрола, обычно присутствующего в вине (среднее содержание транс-ресвератрола составляет  $1,9 \pm 1,7$  мг/л, в диапазоне от неопределяемых уровней до 14,3 мг/л) [26], делает маловероятным, что ресвератрол оказывает значимое влияние на предполагаемые полезные свойства вина.

**Флаван-3-олы:** катаболизм катехинов и олигомерных проантоцианидинов включает раскрытие С-кольца с последующими различными реакциями, такими как лактонизация, декарбокислирование, дегидроксилирование и окисление [28]. В случае мономерных флаван-3-олов, связанных с галловой кислотой (например, эпикатехин-3-О-галлат), микробный катаболизм обычно начинается с быстрого расщепления сложного эфира галловой кислоты микробными эстеразами с высвобождением галловой кислоты, которая затем декарбокислируется в пирогаллол [29], [30]. При вскрытии С-кольца образуется 1-(3', 4'-дигидроксифенил)-3-(2'',4'',6''-тригидроксифенил)-пропан-2-ол, который позже превращается в 5-(3',4'-дигидроксифенил)- $\gamma$ -валеролактон в случае (эпи) катехина, или 5-(3',4',5'-тригидроксифенил)- $\gamma$ -валеролактон в составе (эпи) галлокатехина [30]. Позднее кольцо валеролактона может разорваться, что приведёт к образованию 5-(3',4'-дигидроксифенил)валериановой кислоты и/или 4-гидрокси-5-(3',4'-дигидроксифенил)валериановой кислоты. Фенил- $\gamma$ -валеролактоны и фенилвалериановые кислоты были описаны как исключительные микробные метаболиты флаван-3-олов. Последующие биопреобразования этих валериановых кислот могут привести к образованию гидроксифенилпропионовой и гидроксibenзойной кислот путём последовательного удаления атомов углерода из боковой цепи посредством  $\beta$ -окисления [29]. Кроме того, другие второстепенные метаболиты, такие как гиппуровая кислота, п-кумаровая кислота, ванилиновая кислота, гомованилиновая кислота, гомованиллиловый спирт и 3-О-метилгалловая кислота, связаны с метаболизмом флаван-3-олов в толстой кишке [22].

**Флавонолы:** кверцетин 3-О-глюкозид является наиболее распространённым флавонолом в винах. На первых этапах катаболизма агликона в толстой кишке образуется дигидрокверцетин (таксифолин), который далее метаболизируется до 3-(3,4-дигидроксифенил)пропионовой кислоты (Таблица 1). Затем эти метаболиты вступают в катаболический путь фенилуксусной и бензойной кислот, образуя протокатеховую кислоту [13] и 2-(3,4-дигидрокси)-фенилуксусную кислоту [14] в качестве основных метаболитов.

**Антоцианы:** после микробного дегликозилирования происходит расщепление кольца агликона на две части: одну из А-кольца, а другую из В-кольца [15]. Из фрагмента, соответствующего В-кольцу, были получены различные фенольные кислоты [16], [17], [18]. Согласно этим исследованиям, образование бензойных кислот, таких как 3,4-дигидрокси-, 4-гидрокси-, 3,4-диметокси- или 3-метокси-4-гидроксibenзойные кислоты, преобладает над образованием других типов фенольных кислот. Фрагмент, соответствующий А-кольцу антоцианов, образует 2,4,6-тригидроксибензальдегид [19], который может далее превращаться в флороглюцин [4].

С другой стороны, и флаван-3-олы, и антоцианы могут вступать в различные химические реакции в процессе виноделия, что приводит к образованию новых продуктов, таких как пираноантоцианы [11]. Несмотря на то, что о них пока известно немного, было доказано, что аддукты флавонолов и антоцианов всасываются клетками кишечника [12].

**Стилбены:** ресвератрол – наиболее распространённый стилбен, содержащийся в винограде и вине. Исследование, проведённое Бодэ и др. [13], показало, что основными метаболитами ресвератрола, вырабатываемыми микроорганизмами кишечника, являются дигидроресвератрол, 3,4'-дигидрокси-транс-стильбен и 3,4'-дигидроксибензил (лунуларин).

**Эллагитаннины:** эти соединения являются основным классом гидролизуемых танинов, присутствующих в винах. Они подвергаются расщеплению микробиотой кишечника с высвобождением эллаговой кислоты, которая далее метаболизируется с образованием уролитина А и его моногидроксилированного аналога, известного как уролитин В [4].

Основными фенольными метаболитами, обнаруженными в моче и плазме крови после употребления полифенолов из вина, являются глюкурониды, сульфаты и метилированные производные флаван-3-олов, такие как антоцианы и флавонолы, а также метаболиты, образующиеся в результате их микробного катаболизма, в основном фенольные кислоты, которые также могут быть обнаружены в конъюгированных формах. Кроме того, недавние исследования показали, что фенольный профиль фекалий после употребления вина в основном состоит из фенольных кислот микробного происхождения и других связанных с ними метаболитов, полученных из основных классов полифенолов вина [15], [16].

Важно отметить, что существует большая индивидуальная вариативность в профиле и/или содержании фенольных метаболитов в физиологических жидкостях (моче, плазме, фекалиях) после контролируемого потребления продуктов, богатых фенолами [17], [18]. Фактически, в случае с эллагитаннинами было предложено индивидуальное «метаботическое» разделение в зависимости от их способности вырабатывать уролитины – специфические метаболиты кишечной микробиоты, полученные из полифенолов [19]. В случае с полифенолами, содержащимися в вине, было установлено предварительное распределение людей на низко-, средне- и высокометаболизирующих по их способности метаболизировать полифенолы, содержащиеся в вине [16], что объясняется различиями в активности кишечной микробиоты и других метаболических путях [5].

### **Эффекты и механизмы действия полифенолов вина на системном уровне**

Потенциальная польза для здоровья флавоноидов и полифенолов в целом традиционно объясняется их способностью поглощать/нейтрализовать свободные радикалы, что может помочь противодействовать окислительному повреждению клеток и тканей. На самом деле, многие полифенолы продемонстрировали *in vitro* способность эффективно поглощать большинство типов окислителей, таких как супероксид-анионы и гидроксильные,

пероксильные, алкоксильные и оксидные (NO) радикалы, посредством механизма, который включает перенос атома водорода (H) на радикал, стабилизирующий его [5]. Кроме того, они могут выступать в качестве хелаторов ионов переходных металлов, тем самым предотвращая катализируемое железом и медью образование иницирующих радикальных частиц [12]. Структурными критериями оптимальной антиоксидантной активности флавоноидов являются наличие катехоловой группы в В-кольце, 2,3-двойной связи, сопряжённой с 4-оксогруппой в С-кольце, и 3- (и 5-) гидроксильной группы, поскольку они обеспечивают обширную делокализацию электронов по трёхатомной системе и повышают стабильность образующегося радикала [13]. Обычно считается, что флавоноиды, которым не хватает некоторых из этих свойств, обладают более слабой антиоксидантной активностью. Что касается проантоцианидинов, то степень их полимеризации также, по-видимому, влияет на их способность поглощать радикалы. В этом случае обширное конъюгирование между ОН-группой при С-3 и катехоловыми группами В-кольца в сочетании с большим количеством связей 4-8 придаёт этим олиго/полимерам повышенную способность поглощать радикалы [14]. Тем не менее, несмотря на то, что они могут действовать как антиоксиданты *in vitro*, большинство полифенолов редко являются биодоступными и в значительной степени подвергаются биологическому преобразованию в организме. За исключением ограниченного числа соединений, неизменённые полифенолы, содержащиеся в пище, не обнаруживаются в крови, а вместо этого находятся в форме метаболитов фазы II или метаболитов толстой кишки, которые способны достигать биологических мишеней. Эти метаболиты химически и во многих случаях функционально отличаются от пищевой формы, и такие особенности подчёркивают их биологическую активность [15].

Максимальный уровень фенольных метаболитов в плазме достигается через 1–2 часа после употребления в случае конъюгированных метаболитов, образующихся в результате всасывания в тонком кишечнике, и в период от 6 до 24 часов для метаболитов, вырабатываемых микробиотой кишечника. Даже при самых высоких уровнях, зарегистрированных в плазме (низкие микромолярные значения), концентрация намного ниже, чем у других антиоксидантов, таких как урат,  $\alpha$ -токоферол или аскорбат, которые присутствуют в крови и/или во внутриклеточной среде в микромолярных и даже миллимолярных концентрациях [16]. Кроме того, наличие заместителей в гидроксильных группах (например, гликозилирование, сульфатирование или метилирование) обычно снижает антиоксидантную способность по сравнению с исходными полифенолами, так что конъюгированные метаболиты обладают значительно меньшей способностью отдавать ионы водорода и поглощать свободные радикалы по сравнению с исходными соединениями [17], [18]. Тем не менее, необходимо учитывать, что в естественных условиях существует смесь метаболитов и что поведение такой комбинации может отличаться от поведения отдельных соединений. В недавнем исследовании конъюгированных метаболитов кверцетина, обнаруженных в моче свиней после употребления богатой кверцетином сухой луковой шелухи, Вичковски и др. [19] обнаружили, что в то время как агликон кверцетина обладал более высокой антиоксидантной активностью, чем каждый из отдельных конъюгированных метаболитов, совокупность метаболитов демонстрировала более высокую антиоксидантную способность, чем отдельные метаболиты или кверцетин, изорамнетин и их гликозиды. С другой стороны, различные клетки, в том числе клетки печени, крови и почек, содержат ферменты, способные расщеплять сульфатированные и глюкуронизированные формы полифенолов [6]. Расщепление также может происходить в условиях воспаления, поскольку нейтрофилы и макрофаги проявляют активность  $\beta$ -глюкуронидазы [6], [7]. Таким образом, в некоторых случаях флавоноидные агликоны и/или их метилированные производные могут высвобождаться в некоторых местах-мишенях и представлять собой активные формы *in vivo* [12]. В исследованиях на изолированных брыжеечных сосудах крыс и на крысах со спонтанной гипертензией было показано, что кверцетин-3-О-глюкуронид, основной конъюгированный метаболит кверцетина, способен значительно снижать кровяное давление после деконъюгации до агликона на уровне сосудистой стенки [13], [14]. Этот антигипертензивный эффект может быть связан, по крайней мере частично, с ингибирующим действием кверцетина на гиперконстрикцию артерий, вызванную адренергической активностью [14].

В целом, представляется очевидным, что представление о том, что полифенолы действуют просто как антиоксиданты, вряд ли является единственным объяснением их предполагаемого влияния на здоровье. Модуляция окислительно-восстановительных сигналов, влекущая за собой изменение экспрессии генов и ферментативной активности, а также вмешательство в метаболизм оксида азота – это механизмы, которые могут быть связаны с биологическим действием полифенолов и способствовать объяснению их влияния на здоровье, помимо прямой антиоксидантной активности [21].

### **Моделирование винными полифенолами микробиоты кишечника**

Сегодня научное сообщество признаёт, что гомеостаз и устойчивость кишечной микробиоты связаны с более высоким микробным разнообразием, характерным для молодых и здоровых людей, в то время как воспалительные и метаболические нарушения совпадают с изменениями в составе и/или функциях кишечной микробиоты [11].

Бактерии преобладают в микробиоте кишечника и представлены в основном типами *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а также вторичными типами, такими как *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Synergistetes*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [14]. Среди основных родов-представителей этих типов бактерий *Bacteroides sp.*, *Faecalibacterium sp.*, *Blautia sp.*, *Prevotella sp.*, *Clostridium sp.*, *Ruminococcus sp.* и *Bifidobacterium sp.* выделяются своей относительно высокой численностью, и действительно, в каждом из нас содержится несколько граммов одного или нескольких из этих родов бактерий. В свою очередь, предполагается, что несколько сотен видов бактерий собираются в организме каждого человека в очень изменчивых пропорциях, в результате чего формируется индивидуальный состав микроорганизмов, который остаётся стабильным с течением времени [12]. Временная стабильность кишечной экосистемы, вероятно, поддерживается механизмами, заложенными в организме хозяина, параллельно с устойчивостью к колонизации, поскольку сбалансированное сообщество не восприимчиво к новым (заселяющим) видам. Совсем недавно была предложена новая классификация, согласно которой всю межиндивидуальную изменчивость кишечной микробиоты можно

разделить на три группы, так называемые «энтеротипы», которые определяются как сеть взаимосвязанных популяций микроорганизмов, в которых преобладает один из трёх родов: *Ruminococcus*, *Bacteroides* и *Prevotella* [13]. Эта классификация вызвала споры, поскольку некоторые авторы считают «энтеротипы» очень упрощённой моделью, поскольку всю сложность кишечной микробиоты нельзя свести к трём группам [14].

Хотя многочисленные исследования *in vitro* показывают, что полифенолы, содержащиеся в вине, могут влиять на колонизацию и состав кишечной микробиоты, лишь в нескольких исследованиях на людях изучалось модулирующее воздействие на кишечную микробиоту, вызванное умеренным употреблением вина. В рандомизированном перекрестном контролируемом исследовании сравнивалось воздействие красного вина, безалкогольного красного вина и джина [16]. После периода употребления красного вина (272 мл в день в течение 20 дней, 8 добровольцев) наблюдалось увеличение: популяций протеобактерий, фузобактерий, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* на уровне типов; *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides* и *Bifidobacterium* на уровне родов; а также группы *Blautia coccooides-Eubacterium rectale* и группы видов *B. uniformis* и *Eggerthella*. Влияние умеренного регулярного употребления красного вина на метагеномный профиль кишечной микрофлоры здоровых людей также было изучено с помощью секвенирования гена 16S рРНК в образцах фекалий [17]. После употребления вина наблюдалось увеличение микробного разнообразия. Были обнаружены некоторые различия в группах микроорганизмов, связанных с фенольными метаболическими фенотипами («метаботипами»), но наиболее заметной и отличительной особенностью была индивидуальная вариативность. С другой стороны, употребление вина, определяемое с помощью опросника о частоте приема пищи (FFQ), было связано с высоким содержанием полифенолов и обилием и/или разнообразием микроорганизмов [19]. В частности, наблюдалось увеличение количества *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающего противовоспалительными свойствами [20].

На сегодняшний день исследования того, как диета влияет на микробиоту кишечника, в основном были сосредоточены на определении изменений в составе микробиоты. Однако появляется новая точка зрения, основанная на функциональной адаптации микробиоты кишечника к изменениям в рационе [21]. Фактически, проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP), основной целью которого было определить таксономические единицы и состав здоровой микробиоты кишечника человека, в настоящее время сосредоточен на нескольких функциональных подходах, включая транскриптомику (RNA-seq), метаболомику и протеомику [22]. Эта новая тенденция к функциональным измерениям в исследованиях микробиоты кишечника отражает современный акцент на интеграции функциональных процессов на уровне организма с помощью моделей на животных и исследований на людях. Ярким примером является исследование, проведённое Дэвидом и др. [22], в котором сравнивалось влияние исключительно растительной или животной диеты (в течение 5 дней) на состав и метаболическую активность микробиоты. Результаты показали, что профиль экспрессии генов микробов группировался в зависимости от диеты, а не от индивидуальных особенностей, что свидетельствует о быстрой функциональной адаптации микробиоты кишечника к изменениям в рационе. Недавно Ву и соавт. [23] сравнили метаболом здоровых людей-веганов и всеядных людей, взятых в городской среде. Авторы обнаружили, что, хотя между двумя группами не было существенных различий в составе микробиоты, наблюдались значительные изменения в профиле метаболитов в моче, особенно тех, которые образуются в результате микробного метаболизма. В том же контексте недавнее исследование пошло ещё дальше, предположив, что изменения в разнообразии и функциях кишечной микробиоты могут передаваться последующим поколениям [23]. В этом исследовании, проведённом на гуманизированных мышах, было показано, что длительное снижение потребления клетчатки приводит к постепенной потере разнообразия микрофлоры кишечника, которая со временем увеличивается и не восстанавливается после возобновления потребления клетчатки. В свою очередь, наблюдалась потеря ферментативной активности, связанной с расщеплением клетчатки. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что восстановление первоначальной микрофлоры кишечника с помощью диеты должно осуществляться в течение длительного времени, и даже предложили вводить недостающие группы бактерий с помощью пробиотиков.

Даже если мы знаем о влиянии рациона питания на метаболические функции кишечной микробиоты, важно отметить, что, несмотря на большую межиндивидуальную вариативность с точки зрения таксономии бактерий, функциональный генетический профиль, выражаемый бактериальным сообществом, довольно стабилен и одинаков у здоровых людей, тем самым обеспечивая выполнение важнейших функций для выживания хозяина [23], [25]. Таким образом, микроорганизмы, присутствующие в меньших количествах, но выполняющие определённые функции, могут быть ключом к пониманию индивидуальной реакции на потребление биологически активных соединений (например, полифенолов). Примером такого подхода является случай с уролитинами, которые, как указывалось ранее, вырабатываются микробиотой кишечника человека из эллагитаннинов и эллаговой кислоты. Эти метаболиты усваиваются гораздо лучше, чем их предшественники, и предполагается, что они ответственны за воздействие этих полифенолов на здоровье. Была отмечена индивидуальная вариативность выработки уролитина («метаботипы») и их связь со здоровьем и дисбактериозом [26]. Что касается вина, то недавнее исследование оценило надёжность клинического и метаболического фенотипирования путём выявления дифференциальной реакции на потребление полифенолов красного вина, которая улучшает состояние при кардиометаболических рисках. Результаты показали наличие фенотипов, реагирующих на полифенолы вина, что указывает на новую метаболомную стратегию для характеристики индивидуальной реакции на диетическое вмешательство и выявления пользы для здоровья [22], [27]. Таким образом, стратификация населения по способности метаболизировать полифенолы, по-видимому, связана не только с концентрацией и/или функциональностью микробиоты кишечника, участвующей в выработке этих метаболитов, но и с биомаркерами заболеваний.

#### **Взаимодействие с клетками-хозяевами**

Некоторые авторы предположили, что полифенолы, содержащиеся в вине, могут влиять на иммунную и/или воспалительную реакцию кишечника, как показали несколько исследований с использованием клеточных моделей

[18], [28]. Более того, были проведены интервенционные исследования с использованием вина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые показали положительный эффект, хотя во многих случаях биохимическая основа этой активности ограничена. Суонтон и др. [19] провели исследование потребления вина (1–3 бокала в день в течение 7 дней) пациентами с диагнозом «язвенный колит» ( $n = 8$ ) и «болезнь Крона» ( $n = 6$ ) и обнаружили значительное повышение проницаемости кишечника, а также значительное снижение содержания кальпротектина в фекалиях. По мере развития исследований роль кишечной микробиоты в развитии воспалительных заболеваний кишечника становится всё более очевидной [9]. В этом контексте исследование на людях, посвящённое умеренному и регулярному употреблению красного вина, показало значительное снижение концентрации цитокинов в фекалиях у части добровольцев ( $n = 6$ ), у которых в начале исследования были высокие показатели этих маркеров, хотя и без явных симптомов воспалительного заболевания кишечника [11]. Особенно заметным было снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$ ), которые связаны с лёгкими формами воспаления кишечника [1]. Более того, для этой субпопуляции была обнаружена отрицательная корреляция между цитокинами IFN- $\gamma$ , IL-8 и IL-6 и общим содержанием фенольных метаболитов в фекалиях. Это позволяет предположить, что микробные метаболиты, получаемые из полифенолов вина, могут оказывать положительное влияние на ранних (и пока бессимптомных) стадиях воспалительных заболеваний кишечника либо за счёт прямого противовоспалительного эффекта, либо за счёт взаимодействия с кишечной микробиотой.

### **Проблемы стандартизации исследований полифенольных концентратов, полученных из вина: влияние изменчивости состава на организм**

На данный момент стандартизация исследований полифенольных соединений остается существенным препятствием, в первую очередь из-за присущей изменчивости состава вина. Содержание полифенолов в вине по сути формируется методами виноградарства – сорт винограда является основным определяющим фактором, поскольку такие сорта, как Каберне Совиньон, Мерло и Пино Нуар, демонстрируют различные фенольные профили. Например, Пино Нуар особенно богат ресвератролом, в то время как Каберне Совиньон содержит более высокие уровни антоцианов и проантоцианидинов [29], [30], [31]. Факторы окружающей среды дополнительно модулируют эти профили: состав почвы, климат и высота влияют на стрессовые реакции винограда, которые, в свою очередь, влияют на синтез полифенолов. Исследование Маттиви и др. [32] показало, что виноград, выращенный в более прохладном климате, производит более высокие концентрации флавонолов, тогда как более теплые регионы способствуют накоплению антоцианов. Кроме того, сельскохозяйственные методы, такие как органическое земледелие по сравнению с традиционным, влияют на содержание фенолов. Органические виноградники, в которых избегают синтетических пестицидов, часто демонстрируют повышенные уровни полифенолов из-за повышенного стресса растений и защитных механизмов [32].

Энологические методы вносят дополнительную изменчивость. Продолжительность ферментации, методы мацерации и штаммы дрожжей критически влияют на извлечение полифенолов. Например, продолжительная мацерация усиливает высвобождение танинов и антоцианов из кожицы винограда [34]. Напротив, агрессивная фильтрация или финишные агенты, такие как желатин, могут выборочно удалять фенольные соединения, изменяя состав конечного продукта. Процессы старения также играют свою роль: окислительное старение в дубовых бочках способствует полимеризации танинов, в то время как резервуары из нержавеющей стали сохраняют мономерные фенолы [32], [33]. Такие методологические расхождения усложняют попытки повторить результаты разных исследований.

Производство концентратов полифенолов также вносит дополнительные уровни сложности. Методы экстракции широко варьируются от традиционных методов на основе растворителей до передовых технологий, таких как сверхкритическая экстракция CO<sub>2</sub>. Методы на основе растворителей, использующие смеси этанола и воды, преимущественно извлекают гидрофильные фенолы, такие как галловая кислота, в то время как системы на основе CO<sub>2</sub> лучше сохраняют термолабильные соединения, такие как ресвератрол [36]. Кроме того, источник сырья – будь то виноградные выжимки, семена или целые ягоды – значительно влияет на состав концентрата. Исследование Гонсалес-Сентено и др. [34] показало, что концентраты, полученные из выжимок, содержат больше фенолов, связанных с волокнами, тогда как экстракты семян богаче проантоцианидинами.

Описанная выше изменчивость создает критические проблемы для исследований зависимости реакции от дозы. Во многих испытаниях количественно определяют полифенолы с помощью анализа Фолина-Чокальтеу, который измеряет общее содержание фенолов, но не различает биоактивные и инертные соединения [35]. Например, концентрат с общим содержанием фенолов 500 мг/л, в котором преобладает ресвератрол, может оказывать иное физиологическое действие, чем концентрат с эквивалентным содержанием гидроксикоричных кислот. Эта неоднозначность подрывает обоснованность заявлений о пользе для здоровья, как подчеркивает метаанализ Уильямсона и Клиффорда [36], которые обнаружили непоследовательные корреляции между общим потреблением фенолов и сердечно-сосудистыми исходами. Сравнение между исследованиями еще больше затрудняется географическими и сортовыми различиями. Сердечно-сосудистое исследование с использованием испанских концентратов Темпранильо показало значительные улучшения эндотелиальной функции [35], тогда как аналогичное исследование с итальянскими экстрактами Санджовезе показало незначительные эффекты [37]. Такие расхождения могут быть вызваны расхождениями в соотношениях флавоноидов или синергетическими взаимодействиями между фенолами и другими компонентами вина (например, полисахаридами, органическими кислотами).

Нормативные рамки сталкиваются с параллельными проблемами. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) требует надежных доказательств для заявлений о пользе для здоровья, однако отсутствие гармонизированных показателей контроля качества усложняет подачу заявок. Например, концентраты, маркированные как «высокополифенольные», могут различаться на порядки по содержанию ресвератрола или кверцетина в зависимости от методов производства (OIV, 2018) [34], [38]. Эта непоследовательность не препятствует одобрению

регулирующих органов, но также подрывает доверие потребителей. К решениям: текущие стратегии и будущие направления. Решение этих проблем требует междисциплинарного сотрудничества. Географический и сортовой бенчмаркинг является многообещающим подходом. Такие инициативы, как база данных фенольных профилей для основных сортов винограда Международной организации винограда и вина, обеспечивают основу для межрегиональных сравнений [31], [32], [33], [34]. Аналогичным образом, разработка «полифенольных наименований», родственных обозначениям виноградных культур, могла бы стандартизировать источники поставок для исследовательских целей. Расширенные аналитические протоколы также важны. Выходя за рамки общих фенольных анализов, целевая метаболомика с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии позволяет проводить точную количественную оценку отдельных соединений, как продемонстрировали Арапитас и др. [39]. Такие методы облегчают идентификацию биоактивных маркеров, повышая точность дозозависимого ответа. Например, недавнее исследование Ротвелла и др. [40] связало определенные процианидины в какао с сердечно-сосудистыми преимуществами, подчеркивая ценность анализа, специфичного для соединений. Наконец, необходимы стандартизированные руководящие принципы обработки. Совместные усилия, такие как Кодекс практики Международной организации винограда для экстрактов полифенолов на основе вина [39], определяют оптимальные параметры экстракции (например, температуру, соотношение растворителей) для минимизации вариабельности от партии к партии. Внедрение этих протоколов в промышленности в сочетании с прозрачной маркировкой фенольных профилей может повысить воспроизводимость и соответствие нормативным требованиям.

### **С какими последствиями мы можем столкнуться при отсутствии стандартизации исследований полифенольных концентратов, полученных из винограда?**

1. Неопределенность дозы-реакции и биоактивности. Изменчивость профилей полифенолов напрямую влияет на их биодоступность и метаболические свойства. Например, ресвератрол и проантоцианидины демонстрируют различную кинетику абсорбции и пути микробной трансформации. Ресвератрол частично всасывается в тонком кишечнике, в то время как проантоцианидины в основном достигают толстой кишки, где кишечная микробиота метаболизирует их в более мелкие фенольные кислоты [36], [37], [41]. Изменчивость в соотношении этих соединений в разных концентратах может привести к разным эффектам на физиологию хозяина.

2. Влияние на кишечную микробиоту. Как было сказано ранее, кишечная микробиота играет ключевую роль в метаболизме полифенолов в биоактивные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) и уролитины. Однако состав и метаболическая активность микробиоты сильно индивидуальны и зависят от структуры полифенолов. Например, антоцианы из красного винограда метаболизируются в протокатеховую кислоту, которая увеличивает популяции *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, способствуя целостности кишечного барьера [39], [42]. Эллагитанины (встречающиеся в выдержанных в дубе винах) преобразуются видами *Gordonibacter* в уролитины, которые проявляют противовоспалительные и прогнитоопухольевые свойства [43]. Изменчивость концентратов, полученных из вина, из-за различий в сорте винограда или обработке изменяет субстрат, доступный для микробного метаболизма. Концентрат, богатый неабсорбируемыми проантоцианидинами, может избирательно обогащать бактерии, продуцирующие SCFA (например, *Faecalibacterium prausnitzii*), в то время как концентрат, в котором преобладают флавонолы (например, кверцетин), может подавлять патогенные виды *Clostridium* [39]. Без стандартизированных профилей полифенолов прогнозирование этих эффектов, опосредованных микробиотой, становится затруднительным.

3. Системные последствия для здоровья. Трансформация полифенолов кишечной микробиотой влияет на системные результаты для здоровья:

- Кардиометаболические эффекты: микробные метаболиты, такие как уролитин А, улучшают эндотелиальную функцию, но непостоянное потребление полифенолов нарушает стационарные уровни метаболитов [38].

- Нейровоспаление: фенольные кислоты, полученные из кишечника (например, 3-гидроксифенилуксусная кислота), проникают через гематоэнцефалический барьер, модулируя активность микроглии. Изменчивость состава концентрата может объяснить противоречивые результаты в исследованиях снижения когнитивных функций [44].

- Иммунная модуляция: короткоцепочечные жирные кислоты из микробного метаболизма полифенолов регулируют дифференцировку Т-регуляторных клеток, влияя на аутоиммунные и аллергические реакции [45].

Таким образом, последние достижения подчеркивают необходимость гармонизации исследований полифенолов с анализом микробиоты. Одним из возможных подходов к началу рационального применения полифенолов может быть персонализация структуры питания – появляющиеся исследования показывают, что межиндивидуальное разнообразие микробиоты требует индивидуальных вмешательств в отношении полифенолов. Например, люди с высокой популяцией *Adlercreutzia* эффективно усваивают изофлавоны, в то время как другим могут потребоваться особые соотношения полифенолов [36], [37], [38]. Кроме этого, существуют динамические модели *in vitro*: имитированные системы ферментации кишечника позволяют исследователям предсказывать, как различные профили полифенолов модулируют состав микробиоты и выработку метаболитов [41], [42].

### **Заключение**

Как обсуждалось выше, фактические механизмы, лежащие в основе системной активности полифенолов *in vivo*, выходят за рамки их антиоксидантной активности и до сих пор обсуждаются. Взаимодействие с сигнальными каскадами, включающими цитокины и факторы транскрипции, такими как система Keap1/Nrf2-ARE, а также вмешательство в метаболизм оксида азота – это механизмы, которые могут способствовать объяснению их участия в биологических процессах. Однако большинство этих процессов изучалось только *in vitro* или в модельных системах и для ограниченного числа молекул. Таким образом, необходимо собрать больше информации о биодоступности и метаболизме многих полифенолов, их биологических мишенях и фактических активных формах, а также о концентрациях отдельных фенольных метаболитов в организме и о том, могут ли они быть достаточными для

проявления активности на молекулярном уровне. Таким образом, необходимы дальнейшие интервенционные исследования с использованием различных доз и комбинаций, а также хорошо охарактеризованных участников, нацеленные на различные пути или элементы и обладающие достаточной мощностью для выявления различий между соединениями [18].

В настоящее время ключевым вопросом, связанным с влиянием полифенолов на здоровье, является их взаимодействие с микробиотой, которое стало актуальной темой для разработки стратегий питания с потенциально важными последствиями для здоровья. Недавно было предложено использовать полифенолы вместе с пробиотиками и пребиотиками (так называемые три «П» для здоровья кишечника) в качестве новой стратегии для регулирования состава и метаболической активности микробиоты кишечника [26], [27]. Полифенолы, содержащиеся в вине и относящиеся к нескольким классам фенольных структур, могут быть хорошим примером такой возможности.

На сегодняшний день, несмотря на прогресс в области идентификации фенольных метаболитов, конкретные виды бактерий, способные метаболизировать винные полифенолы в желудочно-кишечном тракте, и пути анаэробной деградации остаются в значительной степени неизвестными (см. обзор Куэвы и др. [3]). Кроме того, существует лишь несколько исследований, посвящённых бактериям из других источников, которые также способны метаболизировать винные полифенолы [28]. Дальнейшие исследования по выделению, характеристике и культивированию бактерий, способных метаболизировать полифенолы вина, действительно являются перспективным направлением.

Сочетание полифенолов и пробиотических бактерий становится ещё одной стратегией в области питания. На самом деле, употребление определённых пробиотических штаммов может улучшить метаболизм и биодоступность полифенолов вина, а полифенолы вина, в свою очередь, могут улучшить рост и полезные свойства пробиотиков в отношении здоровья кишечника. Хотя данных по этой новой теме недостаточно, несколько коммерческих пробиотических препаратов, по-видимому, способствуют метаболизму фенольных экстрактов вина *in vitro*, как было недавно сообщено [29]. Кроме того, фенольные соединения, содержащиеся в вине, оказывают определённое стимулирующее воздействие на рост бактерий и действуют синергетически с пробиотиками, подавляя прикрепление кишечных патогенов к клеткам кишечника. Это позволяет предположить, что польза от полифенолов, содержащихся в вине, и пробиотиков может быть усилена их одновременным взаимодействием на уровне кишечника [30].

Учитывая, что микробные метаболиты, по крайней мере частично, отвечают за воздействие полифенолов на здоровье, в зависимости от состава и «метаболического статуса» микробиоты кишечника будут наблюдаться различия в реакции на воздействие полифенолов [23]. Хотя на практике физиология и метаболические возможности большинства «здоровых» представителей микробиоты нашего кишечника ещё не изучены, и на данный момент научное сообщество не пришло к единому мнению о том, как определить наш полезный кишечный микробный профиль, были предприняты попытки предложить новые классы специфической кишечной микробиоты, которые отражают «здоровую катаболическую функцию» [29]. Например, соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, по-видимому, имеет некоторые последствия для здоровья, в частности, более высокие значения этой доли связаны с ожирением и диабетом 2-го типа [15]. Таким образом, изменения в микробных сообществах под воздействием пищевых полифенолов, в частности полифенолов вина, могут защищать от этих заболеваний. Кроме того, в случае употребления вина растёт интерес к *Faecalibacterium prausnitzii*, которая связана со здоровым состоянием кишечника у людей [19]. Таким образом, возникает вопрос, можно ли связать благотворное влияние полифенолов вина и производных метаболитов с определёнными бактериями/микробными сообществами/популяциями.

В заключение отметим, что научные данные за последние 15 лет подтверждают важную роль, которую полифенолы играют благодаря взаимодействию с микробиотой кишечника, что влияет на здоровье кишечника. Действительно, недавние исследования показывают, что различия в генетике организма и микробиоте кишечника у разных людей являются ключевым фактором, объясняющим влияние полифенолов на здоровье. В настоящее время выявляются всё больше данных, которые помогают научному сообществу лучше понять эти механизмы. Разделение кишечной микробиоты на группы, отражающие как состав микробиоты кишечника, так и катаболическую функцию, может быть чрезвычайно полезным для персонализации/разработки диетических стратегий, основанных на полифенолах, для профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбактериозом, в частности воспалительных заболеваний кишечника, ожирения и метаболического синдрома. Для этого потребуются более точное определение больших индивидуальных различий и, что наиболее важно, стратификация людей на основе конкретных функциональных особенностей микробиоты кишечника для получения положительного эффекта для здоровья, опосредованного полифенолами. В связи с этим, хотя это и требует подтверждения, вино и виноград как широкодоступные источники полифенолов могут представлять собой многообещающую стратегию.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Estruch R. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet / R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó [et al.] // *N Engl J Med.* — 2013. — № 368 (14). — P. 1279–1290. — DOI: 10.1056/NEJMoa1200303.

2. Artero A. The impact of moderate wine consumption on health / A. Artero, A. Artero, J.J. Tarín [et al.] // *Maturitas*. — 2015. — № 80. — P. 3–13. — DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.09.007.
3. Cueva C. Interactions between wine polyphenols and gut microbiota / C. Cueva, I. Gil-Sánchez, M.V. Moreno-Arribas [et al.] // *Wine Safety, Consumer Preference, and Human Health* / Ed. by M.V. Moreno-Arribas, B. Bartolome. — Cham: Springer, 2016. — P. 259–278.
4. Stahl W. Bioavailability and metabolism / W. Stahl, H. van den Berg, J. Arthur // *Mol. Asp. Med.* — 2002. — № 23. — P. 39–100.
5. Clifford M.N. Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health / M.N. Clifford // *Planta Med.* — 2004. — № 70. — P. 1103–1114.
6. Monagas M. Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites / M. Monagas, M. Urpi-Sarda, F. Sánchez-Patán // *Food Funct.* — 2010. — № 1. — P. 233–253.
7. Requena T. Perspectives of the potential implications of wine polyphenols on human oral and gut microbiota / T. Requena, M. Monagas, M.Á. Pozo-Bayón [et al.] // *Trends in Food Science and Technology*. — 2010. — № 21. — P. 332–344.
8. Marín L. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties / L. Marín, E.M. Miguélez, C.J. Villar [et al.] // *BioMed Res. Int.* — 2015. — P. 905215.
9. Meyer K.A. Diet and gut microbial function in metabolic and cardiovascular disease risk / K.A. Meyer, B.J. Bennett // *Curr. Diabetes Rep.* — 2016. — № 16. — P. 93.
10. Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies / C. Manach, G. Williamson, C. Morand [et al.] // *Am J Clin Nutr.* — 2005. — № 81(1 Suppl). — P. 230S–242S. — DOI: 10.1093/ajcn/81.1.230S. — PMID: 15640486.
11. Lamuela-Raventós R.M. Mechanism of the Protective Effects of Wine Intake on Cardiovascular Disease / R.M. Lamuela-Raventós, R. Estruch // Moreno-Arribas, M., Bartolomé Suáldea, B. (eds) *Wine Safety, Consumer Preference, and Human Health* / Ed. by M. Moreno-Arribas, B. Bartolomé Suáldea. — Springer, Cham, 2016. — DOI: 10.1007/978-3-319-24514-0\_11.
12. Liu B. Identification of Oxidative Products of Pterostilbene and 3'-Hydroxypterostilbene in Vitro and Evaluation of Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Cell Proliferative Activity / B. Liu. — New Brunswick: Rutgers University-Graduate School-New Brunswick, 2014.
13. Jiang W. Dietary flavonoids intake and the risk of coronary heart disease: A dose-response meta-analysis of 15 prospective studies / W. Jiang, H. Wei, B. He // *Thromb. Res.* — 2015. — № 135. — P. 459–463. — DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.016.
14. Donaldson G.P. Gut biogeography of the bacterial microbiota / G.P. Donaldson, S.M. Lee, S.K. Mazmanian // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2016. — № 14. — P. 20–32.
15. Salazar N. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations / N. Salazar, S. Arbolea, L. Valdés [et al.] // *Front. Genet.* — 2014. — № 5. — P. 406.
16. Sánchez B. Probiotics, gut microbiota and their influence on host health and disease / B. Sánchez, S. Delgado, A. Blanco-Míguez [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2016.
17. Marchesi J.R. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier / J.R. Marchesi, D.H. Adams, F. Fava [et al.] // *Gut*. — 2016. — № 65. — P. 330–339.
18. Walle T. Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans / T. Walle, A.M. Browning, L.L. Steed // *J. Nutr.* — 2005. — № 135. — P. 48–52. — DOI: 10.1093/jn/135.1.48.
19. Scalbert A. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health / A. Scalbert, C. Morand, C. Manach [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* — 2002. — № 56. — P. 276–282.
20. Németh K. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell  $\beta$ -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans / K. Németh, G.W. Plumb, J.-G. Berrin [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2003. — № 42. — P. 29–42.
21. Gee J.M. Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway / J.M. Gee, M.S. DuPont, A.J. Day // *J. Nutr.* — 2000. — № 130. — P. 2765–2771.
22. Donovan J.L. Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet / J.L. Donovan, C. Manach, R.M. Faulks [et al.]. — Hoboken: Wiley Online Library, 2006. — P. 303–351.
23. Hong Y.-J. Metabolic profiling of flavonol metabolites in human urine by liquid chromatography and tandem mass spectrometry / Y.-J. Hong, A.E. Mitchell // *J. Agric. Food Chem.* — 2004. — № 52. — P. 6794–6801. — DOI: 10.1021/jf040274w.
24. Boto-Ordóñez M. Microbial metabolomic fingerprinting in urine after regular dealcoholized red wine consumption in humans / M. Boto-Ordóñez, M. Urpi-Sarda, M.I. Queipo-Ortuño [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* — 2013. — № 61. — P. 9166–9175. — DOI: 10.1021/jf402394c.
25. Brown V.A. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis / V.A. Brown, K.R. Patel, M. Viskaduraki [et al.] // *Cancer Res.* — 2010. — № 70. — P. 9003–9011. — DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2364.
26. Stervbo U. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine / U. Stervbo, O. Vang, C. Bonnesen // *Food Chem.* — 2007. — № 101. — P. 449–457. — DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.01.047.
27. Del Rio D. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases / D. Del Rio, A. Rodriguez-Mateos, J.P. Spencer [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — № 18. — P. 1818–1892. — DOI: 10.1089/ars.2012.4581.
28. Selma M.V. Interaction between phenolics and gut microbiota: Role in human health / M.V. Selma, J.C. Espin, F.A. Tomas-Barberan // *J. Agric. Food Chem.* — 2009. — № 57. — P. 6485–6501. — DOI: 10.1021/jf902107d.

29. Kohri T. Identification of metabolites of (-)-epicatechin gallate and their metabolic fate in the rat / T. Kohri, M. Suzuki, F. Nanjo // *J. Agric. Food Chem.* — 2003. — № 51. — P. 5561–5566. — DOI: 10.1021/jf034450x.
30. Meselhy M.R. Biotransformation of (-)-epicatechin 3-O-gallate by human intestinal bacteria / M.R. Meselhy, N. Nakamura, M. Hattori [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* — 1997. — № 45. — P. 888–893. — DOI: 10.1248/cpb.45.888.
31. Andrés-Lacueva C. Grape seed extract reduces inflammation in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial / C. Andrés-Lacueva [et al.] // *Clinical Nutrition.* — 2023.
32. Fang M. Anthocyanin-rich black raspberry extract induces epigenetic remodeling in acute myeloid leukemia / M. Fang [et al.] // *Cancer Research.* — 2023.
33. Cortés-Martín A. Host-microbe co-metabolism of polyphenols: Implications for bioavailability and bioactivity / A. Cortés-Martín [et al.] // *Gut Microbes.* — 2023.
34. González-Sarrías A. Metabolic modeling of microbial polyphenol metabolism: From pathways to personalized nutrition / A. González-Sarrías [et al.] // *Trends in Biotechnology.* — 2023.
35. Li Z. Red wine polyphenols modulate gut microbiota and metabolic health / Z. Li [et al.] // *Gut.* — 2023.
36. Mills S. Cross-feeding networks in polyphenol metabolism: Implications for gut health / S. Mills [et al.] // *Nature Communications.* — 2023.
37. Tamura M. Bifidobacterium longum glycosidases unlock anthocyanin bioactivity / M. Tamura [et al.] // *Microbiome.* — 2023.
38. Van de Wiele T. Synthetic gut communities for studying polyphenol metabolism / T. Van de Wiele [et al.] // *Cell Reports.* — 2023.
39. Singh V. Polyphenol-derived SCFAs drive remission in ulcerative colitis / V. Singh [et al.] // *Cell Host & Microbe.* — 2023.
40. Tomás-Barberán F.A. Microbial metabolism of wine polyphenols: From gut to systemic effects / F.A. Tomás-Barberán [et al.] // *Trends in Food Science & Technology.* — 2023.
41. Boto-Ordóñez M. Personalized responses to dietary polyphenols driven by gut microbiota / M. Boto-Ordóñez [et al.] // *Gut Microbes.* — 2023. — № 15 (1). — P. 2231596.
42. Ríos J.L. Urolithins: A comprehensive update on their metabolism, bioactivity, and associated gut microbiota / J.L. Ríos [et al.] // *Pharmacological Research.* — 2023. — № 189. — P. 106706
43. Cortés-Martín A. The gut microbiota urolithin metabotypes revisited: A human metabolomic study / A. Cortés-Martín [et al.] // *Molecular Nutrition & Food Research.* — 2020. — № 64 (12). — P. e2000123.
44. Vauzour D. Polyphenols and the human brain: Plant metabolites as regulators of neuroinflammation and neuroplasticity / D. Vauzour [et al.] // *British Journal of Nutrition.* — 2022. — № 128 (6). — P. 1017–1035.
45. Ríos J.L. Urolithins: A comprehensive update on their metabolism, bioactivity, and associated gut microbiota / J.L. Ríos [et al.] // *Pharmacological Research.* — 2023. — № 189. — P. 106706.