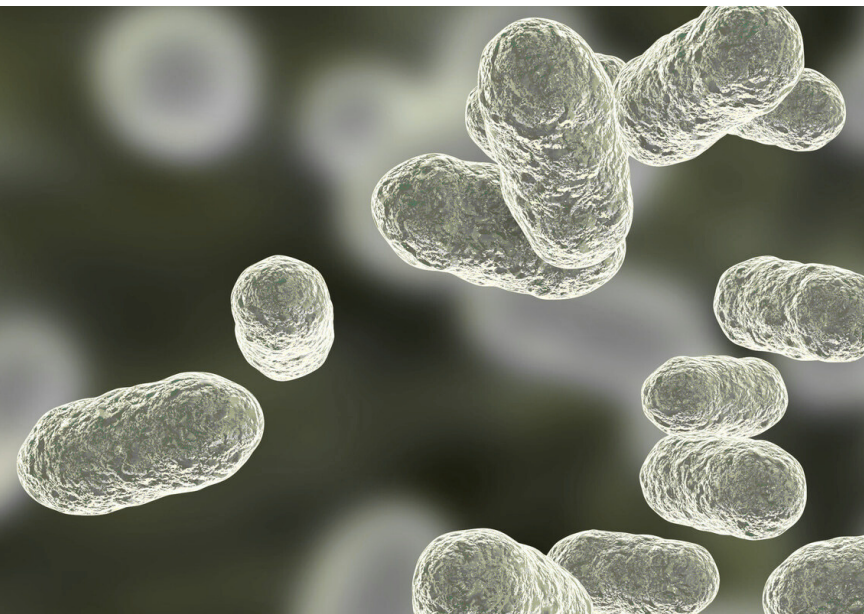


Dlouhověkost a mikrobiom

Cílená kombinace prospěšných bakterií *Lacticaseibacillus rhamnosus* IMC 501 a *Lacticaseibacillus paracasei* IMC 502, extraktu z granátového jablka, polyfenolů, vitamínu B2 a D3.



I. KLINICKÁ STUDIE

- 6měsíční
- randomizovaná
- dvojitě zaslepená
- placebem kontrolovaná
- na souboru 97 seniorů

Konzumace kmenů *L. rhamnosus* IMC 501 a *L. paracasei* IMC 502 má příznivý protizánětlivý účinek, a to prostřednictvím modulace střevní mikrobioty a následného zvýšení produkce SCFA (krátkořetězcových mastných kyselin). Tyto kmeny zároveň zpomalují degradaci střevní mikrobioty způsobenou věkem, čímž přispívají ke snížení zánětu. Jejich zařazení do každodenní stravy starších dospělých tak může představovat preventivní strategii na podporu zdravého stárnutí.

**Cílená kombinace prospěšných bakterií
Lacticaseibacillus rhamnosus IMC 501 a
Lacticaseibacillus paracasei IMC 502, extraktu z
granátového jablka, polyfenolů, vitamínu B2 a D3.**

Kombinace probiotických bakterií *Lacticaseibacillus rhamnosus* IMC 501 a *Lacticaseibacillus paracasei* IMC 502, extraktu z granátového jablka, polyfenolů, vitamínu B2 a D3 byla vybrána na základě jejich vědecky prokázaných pozitivních protizánětlivých vlastností, účinků podporujících zdravější a pomalejší stárnutí a schopnosti ochrany před civilizačními onemocněními.



ZÁNĚT, STÁRNUTÍ A STŘEVNÍ MIKROBIOM

Globální populace stárne rychleji než kdykoli předtím (1), přičemž průměrná délka života při narození dosáhla v roce 2019 hodnoty 72,8 roku, což představuje nárůst o téměř 9 let oproti roku 1990 (2). Udržování aktivního životního stylu ve stáří bude v budoucnu klíčové, protože více než 50 % nemocnosti dospělých na celém světě je připisováno onemocněním souvisejícím s věkem (3).

Stárnutí je spojeno s chronickým, nízkourovňovým zánětem, který představuje rizikový faktor pro rozvoj řady onemocnění. Stárnutí výrazně ovlivňuje střevní

homeostázu, stravovací a životní návyky a spolu s fyziologickými změnami souvisejícími s věkem způsobuje u starších dospělých dysbiózu střevní mikrobioty. Tato dysbióza spolu s nízkourovňovým zánětem může přispívat k rozvoji onemocnění a k rostoucí křehkosti starších osob.

K vyhodnocení vlivu vyvážené střevní mikrobioty na potlačení zánětlivých procesů spojených se stárnutím byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, jejímž cílem bylo posoudit vliv intervence kombinace probiotických kmenů *L. rhamnosus* IMC 501 a *L. paracasei* IMC 502 na zdravé stárnutí.

Metodika

Studie hodnotila účinek každodenní konzumace probiotické směsi obsahující 5×10^9 CFU *L. rhamnosus* IMC 501 a *L. paracasei* IMC 502 v poměru 1:1, podávané formou obohacených potravin nebo doplňku stravy u zdravých seniorů.

Cílem suplementace bylo zlepšit parametry související se stárnutím, zánětem a celkovou pohodou účastníků. Účastníci byli náhodně zařazeni do jedné ze dvou paralelních skupin: jedna skupina dostávala probiotiky obohacené potraviny a kapsle, druhá skupina dostávala odpovídající placebo. Primárním sledovaným ukazatelem ve studii byla plazmatická koncentrace hsCRP (vysoce citlivého C-reaktivního proteinu). Sekundárními ukazateli bylo monitorování vybraných skupin bakterií střevní mikrobioty a hladin SCFA (krátkořetězcových mastných kyselin) ve vzorcích stolice.

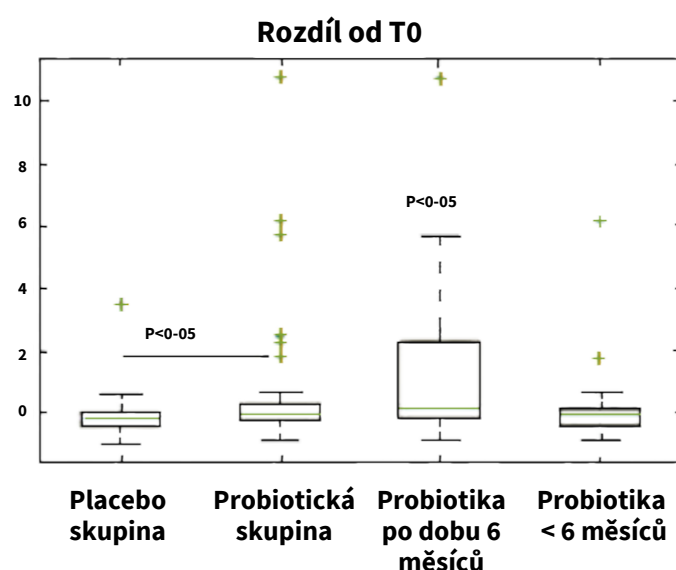
Výsledky

Hladina hsCRP

CRP hraje důležitou roli v zánětlivých a chorobných procesech a v reakcích hostitele na infekci. Jeho normální hladiny se se stárnutím zvyšují. Bylo zjištěno, že zvýšené hladiny v séru jsou spojeny se zvýšenou náchylností k onemocněním a úmrtností u starších pacientů, například se zvýšeným rizikem sarkopenie, kardiovaskulárních onemocnění a postižení a kognitivního poklesu u jedinců nad 65 let (4).

Pro porovnání hladin hsCRP mezi placebem a probiotickou skupinou byl použit rozdíl mezi hodnotami před (T0) a po (T1) suplementací.

Ačkoli počet účastníků ve studii nebyl vysoký, **pokles hladin hsCRP byl statisticky významně větší v probiotické skupině ve srovnání s placebem** ($p < 0,05$), což naznačuje, že probiotická suplementace měla pozitivní vliv na chronický nízkourovňový zánět. Při porovnání různých délek podávání probiotik se ukázalo, že **šestiměsíční suplementace měla výraznější účinek na snížení hladiny hsCRP ve srovnání s kratším trváním** ($p < 0,05$) (Obr. 1).



Obr. 1: Rozdílné hodnoty hladiny hsCRP mezi T0 a T1 ve vztahu k oběma experimentálními skupinám a dobám suplementace probiotiky (upraveno podle Salvesi, C. et al., 2022).

Monitorování vybraných bakteriálních skupin

Profil střevní mikrobioty byl zkoumán před a po podávání probiotik, aby se sledovaly všechny změny, ke kterým došlo, s ohledem na průměrné hodnoty skupin s placebem a probiotiky. Ve skupině s placebem nebyly zaznamenány žádné významné změny kromě statisticky významného poklesu bifidobakterií v T1. Hlavním zjištěním ve skupině s probiotiky byl významný nárůst *Lactobacillus* spp.. Kromě toho dlouhodobé podávání probiotik ve skupině s probiotiky pozitivně ovlivnilo účinnost samotné suplementace, což vedlo k významnému zlepšení počtu *Lactobacillus* spp. u 100% subjektů, kteří pokračovali v užívání po dobu 6 měsíců, ve srovnání se skupinou, která užívala doplňky kratší dobu než 6 měsíců. Dále byl pozorován podíl lidí

s vyšší/níže koncentrací bifidobakterií po intervenci. Zejména *Bifidobacterium spp.* se zvýšilo u 76% účastníků v probiotické skupině s průměrným 6,3násobným nárůstem. Opačný trend se snižujícími se hodnotami byl pozorován u 63% účastníků ve skupině s placebem.

Analýza střevní mikrobioty

K charakterizaci účinků probiotické suplementace na střevní mikrobiotu účastníků byly sekvenovány oblasti V3–V4 genů 16S rDNA pomocí sekvenační platformy Illumina MiSeq. Analyzovalo se složení střevní mikrobioty v probiotické skupině ve dvou časových bodech: před intervencí (T0) a po ní (T1).

Složení mikrobioty na úrovni kmenů (phyla)

Porovnání před a po intervenci ukázalo významné snížení Proteobacteria, která jsou spojována se zánětem a dysbiózou střev, a významný nárůst Verrucomicrobia a Actinobacteria, což naznačuje pozitivní modulaci mikrobioty.

Změny na úrovni rodů a čeledí

V rámci Verrucomicrobia byl pozorován výrazný nárůst Akkermansiaceae (čeled) a *Akkermansia spp.* (rod). V rámci Actinobacteria se zvýšila hojnost Bifidobacteriaceae (čeled) a *Bifidobacterium spp.* (rod). Predikcí funkčního profilu mikrobioty (pomocí nástroje PICRUST) byly odhadovány metabolické dráhy přítomné ve střevní mikrobiotě na základě 16S sekvencí. Po probiotické suplementaci bylo prokázáno významné zvýšení aktivity několika metabolických drah, zejména v oblasti rozkladu aminů, aromatických sloučenin a aminokyselin.

Charakterizace profilu SCFA (krátkořetězcových mastných kyselin)

Na začátku studie byla zaznamenána velká individuální variabilita v hladinách SCFA mezi účastníky, stejně jako mezi různými skupinami a pohlavími. Po ukončení suplementace bylo zjištěno, že v probiotické skupině došlo k výraznému, i když statisticky nevýznamnému nárůstu celkových hladin SCFA ve srovnání s placebem. Při porovnání hodnot před a po intervenci (T0 vs T1) v rámci těžké skupiny byl v probiotické skupině zjištěn statisticky významný nárůst celkových SCFA a kyseliny máselné

(butyrátu). Kyselina octová (acetát) byla nejhojnější SCFA v obou skupinách. Po intervenci byla v probiotické skupině zaznamenána mírná, avšak statisticky nevýznamná zvýšení její hladiny. Hladiny ostatních SCFA zůstaly relativně nezměněné a bez statisticky významných rozdílů. Tento výsledek naznačuje, že **dlouhodobá konzumace probiotik může podporovat tvorbu prospěšných SCFA, zejména butyrátu, který hraje klíčovou roli při ochraně střevní bariéry a snižování zánětu.**

II. KLINICKÁ STUDIE

- 6měsíční
- randomizovaná
- dvojitě zaslepená
- placebem kontrolovaná
- na souboru 97 seniorů

Dlouhodobá suplementace kmenů *L. rhamnosus* IMC 501 a *L. paracasei* IMC 502 může přispívat k udržení výživového stavu, fyzické výkonnosti a svalové funkce u zdravých starších dospělých. Výsledky naznačují, že modulace střevní mikrobioty může být účinnou preventivní strategií proti sarkopenii.

Metodika

Cílem této studie bylo vyhodnotit modulační účinky probiotické suplementace na zánětlivé markery a nutriční stav seniorů. Účastníci byli náhodně zařazeni do jedné ze dvou skupin. Intervenční skupina dostávala směs kmenů *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 a *Lactobacillus paracasei* IMC 502 v poměru 1:1, v dávce 5×10^9 CFU denně. Skupina s placebem dostávala identický produkt bez probiotik. Před (T0) a po šestiměsíční intervenci (T1) byly odebrány vzorky stolice, moči a krve pro stanovení sérum cytokínů, biogenních aminů a zánětlivých markerů. Kromě toho byl proveden dotazník Mini Nutritional Assessment (MNA) pro zaznamenání nutričního stavu.

Výsledky

Detekce a kvantifikace biogenních aminů

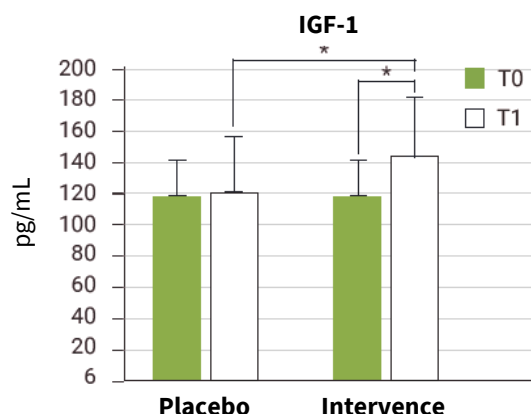
Biogenní aminy (BA) byly nedávno identifikovány jako diagnostické markery různých a závažných onemocnění (5). Použitá metoda umožnila kvantifikaci 11 biogenních aminů v každém vzorku moči. V časových bodech T0 a T1 výsledky ukázaly velkou mezi- a vnitroskupinovou variabilitu mezi účastníky, což je očekávané u biologické matrice, jako je moč. Celkové množství BA se po probiotické intervenci snížilo, zatímco ve skupině s placebem se zvýšilo. V obou případech však změny nebyly statisticky významné. Obecně, s výjimkou 2-fenyletylaminu, který se v probiotické skupině zvýšil v T1, byl pozorován klesající trend koncentrace BA v moči v probiotické skupině na konci suplementace. Významný pokles byl zaznamenán u histaminu. Úroveň dopaminu se v probiotické skupině snížila, zatímco hladiny serotoninu zůstaly téměř stabilní.

Hodnocení TNF- α a IGF-1

TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*) je prozánětlivý cytokín, tj. molekula produkovaná imunitním systémem, která podporuje zánět. S přibývajícím věkem jeho hladina roste, což přispívá k tzv. chronickému nízkourovňovému zánětu spojenému se stárnutím (6).

V séru byly hladiny TNF- α vyšší než normální referenční hodnoty (<20 pg/mL), přičemž průměry překračovaly 50 pg/mL. Po suplementaci došlo k významnému poklesu hladin TNF- α v probiotické skupině.

IGF-1 (inzulínopodobný rastový faktor 1) je růstový faktor podobný inzulinu, který hraje klíčovou roli v růstu a regeneraci tkání, zejména svalů. S věkem jeho produkce přirozeně klesá, což přispívá k sarkopenii (úbytku svalové hmoty a síly) (7). Hladina IGF-1 se v probiotické skupině v čase T1 významně zvýšila oproti výchozí hodnotě i oproti placebové skupině v T1 (obr. 2).



Obr. 2: Odlišné hodnoty hladiny HsCRP mezi T0 a T1 ve vztahu k dvěma experimentálními skupinám (upraveno podle Salvesi a kol., 2023).

Detekce a kvantifikace cytokinů

Profil cytokinů byl hodnocen v séru i ve stolici. V séru byl sledován před a po suplementaci v obou skupinách. Většina cytokinů po intervenci nevykazovala významné změny, s výjimkou IL-6, IL-8 a MIP-1 α , které se v probiotické skupině po suplementaci významně snížily.

Výsledky cytokinů ve stolici ukázaly, že probiotická intervence neměnila profil cytokinů ve stolici ani v jedné ze skupin.

Hodnocení nutričního stavu

Po 6měsíční intervenci došlo v probiotické skupině ke statisticky významnému zlepšení rizika podvýživy: procento osob ohrožených podvýživou kleslo z 54,8 % na 35,7 % a procento osob s normálním nutričním stavem se zvýšilo z 28,6 % na 57,1 %. Snížil se také počet podvyživených osob.

Závěr

Výsledky studií ukazují, že dlouhodobá suplementace probiotické směsi *Lactaseibacillus rhamnosus* IMC 501 a *Lactaseibacillus paracasei* IMC 502 dokáže **zmírnit zánětlivé procesy související se stárnutím prostřednictvím modulae zánětlivých a nutričních parametrů.**

POLYFENOLOVÁ OCHRANA PROTI STÁRNUTÍ ORGANISMU

Ačkoli WHO doporučuje konzumaci alespoň pěti porcí ovoce a zeleniny denně, těchto doporučení se drží pouze malá část populace (8). V Evropě denně

doporučené množství konzumuje pouze přibližně 12 % populace (9). Nízký příjem rostlinné stravy je přitom spojen s vyšším výskytem chronických onemocnění, zánětlivých procesů a zvýšenou mortalitou (10). Důsledkem jsou také urychlené procesy biologického stárnutí, které jsou úzce spojené s oxidačním stresem a poruchami vaskulární homeostázy (11).

Polyfenoly jsou skupinou bioaktivních sloučenin přirozeně přítomných v rostlinných potravinách (12). Patří mezi nejdůležitější antioxidanty v lidské výživě a hrají klíčovou roli v prevenci oxidačního stresu, zánětlivých procesů, neurodegenerativních a kardiometabolických onemocnění (13). Jejich biologická aktivita závisí na pravidelném a pestrém příjmu, protože se v těle neukládají a rychle se vylučují (14).

Klinické a observační studie ukazují, že vyšší příjem polyfenolů je spojen se sníženou hladinou zánětlivých biomarkerů, nižší mírou lipidové peroxidace, například poklesem malondialdehydu (MDA), a zlepšenou endoteliální funkcí (schopností endotelu regulovat činnost cév), což může mít významný vliv na procesy související s dlouhověkostí a zachováním funkční vitality (15).

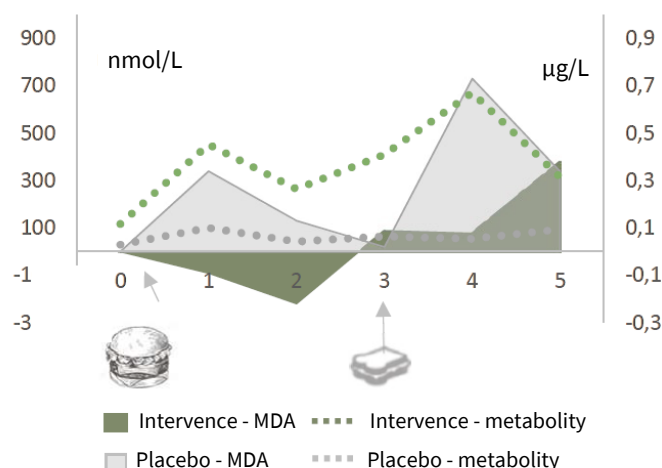
Standardizovaný komplex z ovoce a zeleniny, který obsahuje více než 100 polyfenolových sloučenin v jedné dávce, poskytuje fyziologicky relevantní 24hodinovou fenolovou zátěž, napodobující účinek pestré rostlinné stravy během dne. Jeho kinetika absorpce vykazuje trojfázový profil. Tento průběh zajišťuje kontinuální cirkulaci fenolových metabolitů, což vede k rovnoměrné antioxidační ochraně po celý den a přispívá k udržování metabolické homeostázy. Klinická data z dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie dále prokázala, že po jednorázové dávce extraktu došlo **k významnému snížení hladiny MDA** – přesného biomarkeru lipidové peroxidace, tedy poškození tuků – v postprandiálním období, tedy v období po konzumaci jídla (16). Právě toto období je z hlediska metabolického zdraví kritické, protože po jídlech bohatých na tuky a sacharidy dochází k zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS), co může

spustit oxidační stres a podpořit zánětlivé procesy (**obr. 3**).

Účinnost polyfenolů v tomto kontextu poukazuje na jejich potenciál při ochraně před akutními metabolickými výkyvy, které představují významný rizikový faktor kardiovaskulárních a degenerativních onemocnění souvisejících se stárnutím.

Současně byla pozorována inverzní korelace mezi koncentrací cirkulujících fenolových metabolitů a 24hodinovou variabilitou průměrného arteriálního tlaku (MAP), což naznačuje pozitivní vliv na vaskulární regulaci. Stabilita krevního tlaku během celého dne je významným ukazatelem zdravého cévního systému a jedním z prediktorů dlouhověkosti (17).

Tato zjištění podporují využití komplexních rostlinných polyfenolů jako součásti výživové strategie zaměřené na zdravé stárnutí a prevenci chronických onemocnění.



Obr. 3: Hladiny MDA v postprandiálním období v intervenční a placebo skupině (upraveno podle Romain a kol., 2022).

UROLITINY A DLOUHOVĚKOST

Rostlinné zdroje, jako granátové jablko (*Punica granatum*), vlašské ořechy a maliny (*Rubus idaeus*), jsou bohatým zdrojem elagitanninů – polyfenolických sloučenin s prokázaným biologickým účinkem (18). Po perorálním příjmu jsou elagitanniny v gastrointestinálním traktu hydrolyzovány na kyselinu elagovou (EA), která je následně metabolizována střevní mikrobiotou na bioaktivní metabolity známé jako urolitiny, zejména urolitin A (UA).

Urolitin B (UB) a izourolitin A (IsoUro-A). Urolitiny, zejména UA, mají potenciálně pozitivní vliv na proces stárnutí, především prostřednictvím podpory buněčného zdraví. UA dokáže **zlepšit mitochondriální funkci stimulací genové exprese** (aktivuje nebo zesiluje činnost určitých genů, které řídí opravu a výkon mitochondrií) a **zvýšením autofagie** – tedy přirozeného procesu obnovy buněk, který se s věkem snižuje. Tímto způsobem přispívá k efektivnějšímu odstraňování poškozených buněčných částí a podporuje regeneraci buněk (19). Dále byl u UA pozorován protizánětlivý účinek, a to zejména snížení koncentrací zánětlivých biomarkerů, jako jsou CRP, IL-1 β a TNF- α . Vzhledem k tomu, že chronický zánět představuje jednu z klíčových charakteristik stárnutí, modulace těchto parametrů má vysoký klinický význam. Kromě toho UA prokázal pozitivní vliv na svalovou funkci, včetně zlepšení svalové síly a vytrvalosti, zejména v oblasti dolních končetin. Tyto účinky mají potenciál přispět k prevenci nebo zpomalení progresu sarkopenie, což je patologický stav spojený se ztrátou svalové hmoty a zhoršením funkční kapacity u starších lidí (20).

Farmakokinetické a metabolické vlastnosti extraktu z granátového jablka, standardizovaného na obsah elagitanninů, konkrétně punikalagínů, byly zkoumány ve dvou klinických studiích. V roce 2023 byla realizována randomizovaná studie s cílem prozkoumat metabolismus hlavního polyfenolu punikalagínu a jeho střevních metabolitů – UA a UB. Subjekty obdržely jednorázovou dávku 250 mg nebo 1000 mg extraktu, přičemž plazmatické vzorky byly odebírány během 48 hodin (21). Další otevřená studie na lidech zkoumala absorpci, metabolismus a antioxidační účinek extraktu (22).

Výsledky

Absorpce a antioxidační účinek punikalagínu

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) byla 33 ng/mL po 1 hodině (T_{max}) od podání. Následně byly pomocí HPLC-MS v plazmě identifikovány metabolity, jako jsou urolitin A, urolitin B, hydroxy-urolitin A, urolitin A-glukuronid a dimetyl-glukuronid EA.

Kromě toho byl již 30 minut po konzumaci extraktu zaznamenán 32% nárůst antioxidační kapacity plazmy, což poukazuje na rychlý nástup účinku a potenciální antioxidační přínos extraktu v lidském organismu.

Metabolismus punikalagínu

Výsledky ukázaly, že punikalagín se po perorálním podání rychle metabolizoval na kyselinu elagovou, která byla následně absorbována a konjugována. Konjugovaná forma kyseliny elagové byla v plazmě přítomna v koncentracích 5- až 8násobně vyšších než volná forma, bez ohledu na podanou dávku. UA se v krvi objevil s časovým odstupem, přibližně 8 hodin po podání, což podporuje hypotézu o jeho střevním původu zprostředkovaném mikrobiotou.

Závěr

Vzhledem k rostoucímu zájmu o roli střevního mikrobiómu při bioaktivaci elagitanninů na UA, stejně jako jejich souvislost s pozitivními účinky na zdraví, tyto výsledky poskytují důkazy o funkční aktivitě polyfenolů obsažených ve standardizovaném extraktu z granátového jablka.

Reference

- (1) Salvesi, C.; et al. *Impact of a probiotic diet on well-being of healthy senior: THE PROBIOSENIOR PROJECT*. Journal of Applied Microbiology. 2022; 133(5), 2941-2953.
- (2) Salvesi, C.; et al. *Six-Month Synbio® Administration Affects Nutritional and Inflammatory Parameters of Older Adults Included in the PROBIOSENIOR Project*. Microorganisms. 2023; 11.3: 801.
- (3) Biagi, E.; et al. *Gut microbiota and extreme longevity*. Current Biology. 2016; 26.11: 1480-1485.
- (4) Velissaris, D.; et al. *C-reactive protein and frailty in the elderly: a literature review*. Journal of Clinical Medicine Research. 2017; 9(6), 461-465.
- (5) Gosetti, F.; et al. *Simultaneous determination of sixteen underivatized biogenic amines in human urine by HPLC-MS/MS*. Anal. Bioanal. Chem. 2013; 405, 907-916.
- (6) Chung, H.Y.; et al. *Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept*. Aging Dis. 2019; 10, 367.
- (7) Dai, Z.; et al. *IGF-1 expression, regulation and biological function in different tissues*. Growth Horm. IGF Res. 2010; 20, 275-281.
- (8) WHO. *Increasing fruit and vegetable consumption to reduce the risk of noncommunicable diseases*. World Health Organization, 2014.
- (9) Eurostat. *Fruit and vegetable consumption statistics*, 2019.
- (10) Aune D.; et al. *Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality – a systematic review and dose-response meta-analysis*. Int J Epidemiol. 2017; 46(3):1029-1056.
- (11) López-Otin C.; et al. *The hallmarks of aging*. Cell. 2013; 153(6):1194-1217.
- (12) Manach C.; et al. *Polyphenols: food sources and bioavailability*. Am J Clin Nutr. 2004; 79(5):727-747.
- (13) Vauzour D.; et al. *Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action*. Nutrients. 2010; 2(11):1106-1131.
- (14) Cardona, F.; et al. *Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health*. The Journal of nutritional biochemistry. 2013; 24(8), 1415-1422.
- (15) Dominguez, L. J.; et al. *Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity*. Nutrients. 2021; 13(6), 2028.
- (16) Romain, C.; et al. *Exposure to (Poly) phenol metabolites after a fruit and vegetable supplement intake: a double-blind, cross-over, randomized trial*. Nutrients. 2022; 14(22), 4913.
- (17) Benetos A.; et al. *Blood pressure variability and aging: methodological and clinical aspects*. Hypertension. 2005; 45(4):575-581.
- (18) Cerdá, B.; et al. *The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans*. European journal of nutrition. 2004; 43(4), 205-220.
- (19) Grevenot, L.; et al. *Impact of aging and exercise on skeletal muscle mitochondrial capacity, energy metabolism, and physical function*. Nature communications. 2021; 12(1), 4773.
- (20) Singh, A.; et al. *Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults*. Cell Reports Medicine. 2022; 3(5).
- (21) Wang, Y.H.; et al. *Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for characterizing pomegranate extract pharmacokinetics in humans*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2023.
- (22) Mertens-Talcott SU; et al. *Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (Punica granatum L.) polyphenols after ingestion of a standardised extract in healthy human volunteers*. J Agric Food Chem. 2006. 54(23): 8956-8961.