Potencijalna uloga polifenolnog standardizovanog ekstrakta aronije (*Aronia melanocarpa*) na COVID-19 infekciju izazvanu SARS-CoV-2 virusom i njegove kardiometaboličke komplikacije

Potential role of polyphenolic standardized chokeberry extract (*Aronia melanocarpa*) on COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 virus and its cardiometabolic complications

Miroslav D. Mitrović¹, Nebojša Tasić^{2,3},
Vladimir Lj. Jakovljević⁴, Danijela Tasić^{2,3},
Nikola M. Mitrović⁵

1. Pharmanova, Beograd
2. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Beograd
3. Kardiovaskularni institut „Dedinje“, Odeljenje za kardiologiju, Beograd
4. Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Institut za fiziologiju, Kragujevac
5. HISPA – Udruženje za prevenciju hipertenzije, infarkta i moždanog udara, Beograd

PRIMLJEN 13.05.2021.

PRIHVAĆEN 08.06.2021.

APSTRAKT

Pandemija COVID-19 je obeležila vreme u kojem živimo. Do sada je zaraženo više od 167 miliona ljudi, a preko 3 miliona je umrlo. Povećanje kardiometaboličkih faktora rizika tokom COVID-19 je nastalo, između ostalog, i zbog izolacije i sedentarnog načina života, kao i većeg unosa hrane. Srbija spada u grupu zemalja sa visokim kardiovaskularnim rizikom. Metaanalize su potvrdile vezu između težine kardiometaboličkih bolesti i razvoja ozbiljnih kliničkih pojava COVID-19, dok je metabolički sindrom značajan induktor komplikacija bolesti. Endotelna disfunkcija kod pacijenata sa metaboličkim sindromom igra važnu ulogu u razvoju komplikacija COVID-19. Svaka aktivnost koja dovodi do smanjenja zapaljenjskih procesa u endotelu i poboljšanja funkcije mikrocirkulacije je korisna. Polifenolna jedinjenja mogu da pokažu povoljan efekat tokom prevencije i lečenja COVID-19. Ekstrakt polifenola aronije melenokarpe je proizvod koji obećava. Klinička ispitivanja su dokazala snažno antiinflamatorno dejstvo, kao i visok stepen bakteriostatske i antivirusne aktivnosti, uključujući aktivnost protiv virusa SARS-CoV-2. Ekstrakt aronije u in vitro eksperimentima dovodi do direktne inaktivacije različitih virusnih kultura: gripa A (99,99%), virusa SARS-CoV-2 (96,98%) i adenovirusa (93,23%). Svojim sistemskim delovanjem ekstrakt aronije uspeva da značajno utiče na simptome i parametre metaboličkog sindroma, pa je kao takav logičan i efikasan izbor dodatka hrani u prevenciji i lečenju COVID-19, uključujući i simptome tokom post-COVID-19 perioda.

Ključne reči: polifenoli; *Aronia melanocarpa*; COVID-19; antivirusne supstance; metabolički sindrom; dodaci ishrani.

Miroslav D. Mitrović¹, Nebojša Tasić^{2,3},
Vladimir Lj. Jakovljević⁴, Danijela Tasić^{2,3},
Nikola M. Mitrović⁵

1. Pharmanova, Belgrade, Serbia
2. University of Belgrade, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Belgrade, Serbia
3. Cardiovascular Institute "Dedinje", Department of Cardiology, Belgrade, Serbia
4. University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Physiology, Kragujevac, Serbia
5. HISPA-Hypertension, Infarction & Stroke Prevention Association, Belgrade, Serbia

RECEIVED 13.05.2021.

ACCEPTED 08.06.2021.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic marks the time in which we live. More than 167 million people have been infected so far, and over 3 million people have died. The increase in cardiometabolic risk factors during COVID-19 was due, among other things, to isolation and a sedentary lifestyle, as well as higher food intake. Serbia belongs to the group of countries with a high cardiovascular risk. The meta-analysis confirmed the relationship between the severity of cardiometabolic diseases and the development of a more severe clinical signs of COVID-19, while the metabolic syndrome is a significant inducer of disease complications. Endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome plays an important role in the development of COVID-19 complications. Any activity that leads to a reduction in inflammatory processes in the endothelium and improvement of microcirculatory function is beneficial. Polyphenolic compounds have potential to show a beneficial effect during prevention and treatment of COVID-19. *Aronia melanocarpa* polyphenol extract is a product that promises. Strong anti-inflammatory action, as well as a high degree of bacteriostatic and antiviral activity, including activity against the SARS-CoV-2 virus has been proven by clinical trials. *Aronia* extract in in vitro experiments leads to direct inactivation of various viral cultures: influenza A (99.99%), SARS-CoV-2 virus (96.98%) and adenoviruses (93.23%). With its systemic action, *aronia* extract manages to significantly affect the symptoms and parameters of the metabolic syndrome, so as such it is a logical and efficacy food supplement choice in the prevention and treatment of COVID-19 including and post-COVID-19 symptoms.

Key words: polyphenols; *Aronia melanocarpa*; COVID-19; antiviral agents; metabolic syndrome; dietary supplements.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr sci. med. Miroslav Mitrović, Pharmanova, Pivljanina Bajje 1, 11010 Beograd, Tel. 069 1 221 702, E-mail: miroslav.mitrovic@pharmanova.com

Miroslav Mitrović, MD, PhD, Pharmanova, Pivljanina Bajje 1, 11010 Belgrade, Serbia, Phone + 381 69 1 221 702, E-mail: miroslav.mitrovic@pharmanova.com

UVOD

COVID-19 pandemija je ozbiljno obeležila vreme u kojem živimo. U svetu je za godinu dana postojanja više od 167 miliona osoba zaraženo, dok je umrlo preko 3 miliona ljudi.¹ Ovi brojevi se svakodnevno menjaju i imaju tendenciju daljeg rasta. Broj ljudi koji je preležao bolest je sve veći, a finalni efekti vakcinacije i sprovedenih mera zaštite se sa zebnjom isčekuju. Definitivno, moderan svet i medicina su se suočili sa jednim od najvećih izazova u modernoj istoriji. Jedno je sigurno, virus je među nama i nema namere da nas napusti tako brzo, već naprotiv stalnim genetskim izmenama i mutacijama dovodi naučnike i zdravstvene radnike pred stalne i nove izazove. Rezultat borbe između nauke i bolesti je vidljiv. Bolest se mnogo kvalitetnije dijagnostikuje i prepoznaje, terapijski vodiči su podložni stalnim promenama i unapređenjima, otpočela je i vakcinacija kao jedan od najvažnijih oružja u borbi sa bolešću. Novi anti-virusni lekovi se intenzivno istražuju. Oboleli slično reguju na infekciju, s tom razlikom da je, kada su u pitanju teže forme infekcije, razvoj bolesti u početku pandemije bio dosta nepredvidljiv i iznenađujući. To je dovelo do stanja da je sistem organizacije zdravstva, posebno u zemljama sa velikom gradskom populacijom, suboptimalno odgovorio na izazove ove bolesti, sa velikim pritiskom na bolnički sektor radi lečenja pacijenata.

S druge strane, početno nesnalaženje se ogledalo i u činjenici da je veliki broj pacijenata, imao asimptomatske ili lakše forme bolesti, uz činjenicu da je određeni broj pacijenata imao veće ili manje izražene komplikacije koje su zahtevale ozbiljniji i dugotrajniji tretman u bolnicama, u nekim slučajevima i potrebu za intenzivnom terapijom. Na primeru Republike Srbije, od ukupno 667.937 registrovanih obolelih (zaključno sa aprilom, 2021. godine), 6512 osoba je moralo da se hospitalizuje, dok je 6058 osoba umrlo.² Mlađi pacijenti, bez značajno prisutnih faktora rizika, pre svega kardiom metaboličkih, po pravilu su bolest završavali bez značajnijih komplikacija, uz simptomatsku terapiju i lečenjem u kućnim uslovima. Stariji i gojazni pacijenti, a posebno oni koji su imali dodatne kardiovaskularne i metaboličke rizike, imali su značajno prisustvo komplikacija i često produženi i komplikovani oporavak. Kao posebno rizični izdvojeni su pacijenti sa metaboličkim sindromom ili izdvojenim elementima ovog sindroma, kao što su povećane telesne težine, prisustvo dijabetesa, povišeni krvni pritisak i hiperlipidemijska stanja.

Tokom COVID pandemije, jedan od ključnih postupaka za kontrolu širenja infekcije je limitiranje kontakata među ljudima, što je u posebno teškim okolnostima razbuktavanja pandemije, završilo sprovođenjem skoro totalne zabrane kretanja. Ovakav, neprirodni i po prvi put u modernoj ljudskoj istoriji viđen čin blokade komunikacije među ljudima

dao je i svoje negativne posledice, a jedna od njih je značajan rast prosečne telesne težine. Na primeru istraživanja u USA, uvećanje težine je bilo u proseku za 1,8 kilograma mesečno po osobi tokom „lockdown“ procesa. Ove vrednosti su evidentirane na osnovu 7500 merenja kod 269 učesnika u periodu između 1. februara i 1. juna 2020. godine.³ Ovo je veoma značajno jer je poznato da je prekomerna težina klinički važan zdravstveni pokazatelj, a da je rast telesne težine parametar koji je nezavisno povezan sa mortalitetom.

Povećani unos hrane (posebno visokokalorične hrane bogate šećerima) sa evidentnim smanjenjem fizičke aktivnosti, uz dramatični rast stresogenih faktora na život odraslih i dece definisani su kao neki od važnih faktora rizika za povećanje i kardiom metaboličkih komplikacija.⁴ Kratkoročno posmatrano, ovaj problem nije toliko veliki i manifestan, ali je on na duže staze evidentno multipliciran i značajno usložen, sa jasnim negativnim uticajem na zdravlje. Neaktivnost i povećani unos hrane i nemogućnost kretanja tokom pandemije doveli su i do porasta straha, anksioznosti i depresije među stanovništvom. Dugotrajni efekti ovog uticaja sigurno će biti predmet budućih istraživanja. Naime, već sada prvi pokazatelji ukazuju na to da su u populaciji između 18 i 47 godina značajno povećani stres, anksioznost i depresija i to srednjeg stepena težine ispoljavanja. U sprovedenim ispitivanjima na ovu temu, žene su imale viši nivo straha od COVID-19 nego muškaraci, a studentska populacija je bila posebno vulnerabilna.⁵ Socijalno distanciranje može učiniti da se ljudi u uslovima pandemije osećaju sigurnije, ali i povećava njihov osećaj izolacije, stresa i frustracije i nastanak poteškoća u mnogim životnim situacijama.⁶ Prevalenca stresa u 5 velikih studija sa 9074 ispitanika je bila 29,6%, anksioznosti u 17 studija na 63,439 ispitanika je evidentirana kod 31,9%, a prevalencija depresije u 14 studija na 44.531 ispitanika je evidentirana kod 33,7% osoba.⁷

Ova veza COVID-19 infekcije i naraslih manifestacija stresa itekako može biti povezana sa rizikom od rasta kardiovaskularnih komplikacija. Analizom 46 kohortnih studija sa 2.017.276 učesnika i 222.253 ispitanika sa anksioznošću, anksioznost je bila povezana sa značajno povišenim rizikom od kardiovaskularnog mortaliteta, koronarne bolesti srca, moždanog udara i srčane insuficijencije.⁸ Fobična anksioznost je povezana sa većim rizikom od koronarne bolesti srca od ostalih anksioznih poremećaja, a posttraumatski stresni poremećaj sa povećanim rizikom od moždanog udara.⁸

Može se zaključiti da postoji rizik od povećanja kardiom metaboličkih faktora rizika tokom pandemije COVID-19. On je evidentan po dva osnova. Prvi problem je postojanje rizika od razvoja bolesti kod osoba koje nisu imale prethodne probleme (usled promena načina i okolnosti života), a drugi, koji je mnogo opasniji, predstavlja

pogoršanje već postojećeg stanja sa svim njegovim negativnim posledicama, posebno u kombinaciji sa COVID-19 infekcijom

METABOLIČKI SINDROM

Republika Srbija spada u grupu zemalja sa viskim rizikom od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao što su infarkt srca ili šlog.⁹ Problem gojaznosti i nepravilne ishrane, neadekvatna i nedovoljna fizička aktivnost, sedentarni način života i neadekvatna medicinska kontrola šećerne bolesti, neki su od najčešćih faktora rizika koji su u vezi sa povećanim morbiditetom od kardiometaboličkih oboljenja. Svi ovi faktori rizika su povezani i sa razvojem poremećaja koji je nazvan metabolički sindrom (MetS). Rasprostranjenost ovog sindroma se drastično povećava, posebno u zemljama u razvoju. On pogađa skoro 30% svetske populacije i povezan je sa porastom morbiditeta i smrtnosti za 2–3 puta u poređenju sa zdravim ljudima.¹⁰ Svi navedeni faktori rizika za nastanak MetS imaju jedan zajednički imenitelj: generalizovani prooksidativni status organizma. On favorizuje generisanje slobodnih radikala i nastanak oksidativnog stresa i razvoja bolesti koje su direktna posledica njegovog nekontrolisanog delovanja.

Metabolički sindrom je poremećaj koji se karakteriše skupom simptoma/manifestacija koji povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB) i dijabetes melitusa tipa 2 (DM2). Jedan od glavnih mehanizama za nastanak metaboličkog sindroma je pojava rezistencije na insulin (IR).¹¹ Ima više strukovno definisanih kriterijuma za postavljanje dijagnoze ovog sindroma. Od strane Američke asocijacije za bolesti srca (American Heart Association) za postavljanje dijagnoze MetS dovoljna je potvrda postojanja tri ili više riziko faktora:¹²

1. Centralna gojaznost za stanovnike EU (na osnovu opsega struka): vrednosti veće od 80 cm za žene i 94 cm za muškarce;
2. Povišene vrednosti triglicerida: ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) ili postojanje farmakološkog tretmana;
3. Smanjene vrednosti HDL holesterola: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) kod muškaraca i < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) kod žena ili postojanje farmakološkog tretmana;
4. Hipertenzija: vrednosti sistolnog pritiska BP ≥ 130 a vrednosti diastolnog pritiska BP ≥ 85 mm Hg ili postojanje farmakološkog tretmana;
5. Hiperglikemija jutarnja iz krvi: (FPG) ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ili prethodno dijagnostikovani DM tip 2.

METABOLIČKI SINDROM I COVID-19

Veza između metaboličkog sindroma i COVID 19 infekcije, iako ne i direktno uzročno-osledična, postoji, pre svega, u mogućnosti da se infekcija lakše razvija, a da klinička slika bude teža. Shodno literaturnim pokazateljima i istraživanjima, ta negativna veza je potencijalno veoma opasna. Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) je ćelijski ulazni receptor za virus SARS-CoV-2, a postoje stanja i oboljenja za koje se zna da je kod njih ekspresija ovih receptora povećana (hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), osobe za prekomernom telesnom težinom, povišeni krvni pritisak i dr.).¹³ Povećana ekspresija ACE 2 receptora, koji je vezno i ulazno mesto za virus SARS - CoV-2, pojačana je kod gojaznih osoba, pa je verovatnije da će SARS-CoV-2 lakše ući u čovekovo telo kod gojaznih ljudi u poređenju sa onima koji to nisu.¹⁴ Pojačana ekspresija ACE2 receptora u metaboličkom sindromu izazvanom gojaznošću može delimično objasniti značajnu povezanost između metaboličkog sindroma i osetljivosti na infekciju SARS-CoV-2.

Metastudijskim analizama je potvrđeno postojanje veze između stepena težine određenih bolesti i postojanja COVID 19 infekcije. Pacijenti sa teškom formom COVID-19 pripadaju grupi sa visokom prevalencom dijabetesa, hipertenzije, hiperlipidemije, odnosno sa postojanjem metaboličkog sindroma.^{15,16} Osim povećanog rizika kod osoba sa povećanom telesnom težinom, studijske analize su pokazale da dodatno prisustvo dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije (koje su inače i komponente metaboličkog sindroma) predstavljaju povećan rizik od razvoja teških formi kliničke slike COVID-19.

Tokom metaboličkog sindroma vidljive su i povećanje vrednosti faktora zapaljenja, merljivih kroz vrednosti interleukina-6 (IL-6) i faktora nekroze tumora-alfa (TNF- α), kao i pokazatelja nespecifičnog faktora zapaljenja CrP (C reaktivni protein). Zapaljenjski procesi u jetri su, između ostalog, i posledica prisustva nagomilane masti i evidentiraju se kao nealkoholna masna bolest jetre, koja je kao takva uobičajeni simptom kod obolelih od metaboličkog sindroma. Ove pojave udruženo dovode do razvoja insulinske rezistencije uz manifestne znake endotelne disfunkcije i pojave koagulopatija, sa povećanjem rizika od razvoja dijabetesa i njegovih posledica.¹⁷ Insulinska rezistencija je povezana sa povišenim koncentracijama fibrinolitičkog inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1). Povećana je ekspresija i sekrecija PAI-1 u hepatocitima i Von Villebrand-ovog faktora, što ukazuje na značajnu disfunkciju endotela.¹⁸ Kod gojaznih osoba endotelna disfunkcija i prisustvo SARS-CoV-2 infekcije u kombinaciji sa mogućim prisustvom simptoma metaboličkog sindroma može dodatno pojačati i zakomplikovati postojeći zapaljenjski proces i dovesti do težih ishoda bolesti i otežanog lečenja.

Metastudijske analize potvrđuju da metabolički sindrom može da bude značajan induktor pogoršanja COVID-19 infekcije. Može se zaključiti da postojeća disfunkcija endotela, uočena u ranim fazama stadijuma ateroskleroze kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, može igrati presudnu ulogu za razvoj teške kliničke slike kod COVID-19. Zapaljenje endotela se pogoršava pod uticajem COVID 19 infekcije, pa je svaka aktivnost koja dovodi do smanjenja zapaljenjskih procesa na endotelu i poboljšanju mikrocirkulatorne funkcije više nego dobro došla.¹⁹

SINDROM POSLEAKUTNOG COVID-19

Veliki broj osoba koje su preležale COVID 19 infekciju, su pružile istraživačima dovoljno podataka da se naprave i prvi zaključci o prolongiranom negativnom uticaju bolesti. Skup simptoma i stanja koji su evidentirani posle završetka akutne faze bolesti nazvan je sindrom posleakutnog COVID-19 (post-acute COVID-19 syndrome). Njega karakteriše pojava simptoma i znaka koji se mogu klasifikovati u nekoliko kategorija, shodno težini bolesti. Post COVID 19 sindrom se ne događa samo osobama koje su imale teži oblik bolesti, već se često viđa i kod osoba sa blagom simptomatologijom. Pacijenti se mogu podeliti na sledeće kategorije:

- a. Pacijenti koji posle COVID infekcije imaju ozbiljne posledice (poput produženog trajanja teške kliničke slike koja zahteva lečenje u bolnicama i centrima intenzivne nege);
- b. Pacijenti koji imaju komplikacije i koje ne zahtevaju bolničko lečenje, ali su kao takve izvor mogućih zdravstvenih komplikacija (tromboembolijske, kardiovaskularne, psihoneurogene sistemske komplikacije);
- c. Pacijenti sa nespecifičnom kliničkom slikom, kod koje često dominiraju samo umor, otežano disanje i blagi nedostatak daha i stanje opšteg osećaja pada kvaliteta života.

Logična su razmišljanja da je glavni razlog dugotrajnog trajanja simptoma povezanih sa post COVID-19 sindromom, prikrivena infekcija u organizmu koja dovodi do prolongiranog imunološkog odgovora organizma. Ali, navedeni blagi post COVID-19 simptomi često se mogu javljati i kod obolelih bez pozitivnog testa na korona virus, što ukazuje na patnju organizma povezanog sa posledicama negativnog delovanja same infekcije od ranije. Zato se i stanje post COVID-19 sindroma definiše kao relativno blaga prolongirana bolest posle završetka njene akutne faze, a kliničko lečenje po pravilu zahteva procenu kompletnog statusa pacijenta.²⁰

Novija istraživanja su ukazala da se 65% ljudi posle COVID-19 vraća na svoj prethodni nivo zdravlja tokom perioda od 14-21 dana posle akutne faze bolesti.²¹ U nedostat-

ku opšte prihvaćenih definicija, predloženo je da trajanje postakutnog COVID-19 bude definisano u stanjima trajanja dužim od 3 nedelje od početka prvih simptoma, a da se kao forma hroničnih komplikacija COVID-19 definiše vremensko trajanje duže od 12 nedelja.²² Oporavak kod 35% populacije traje duže. Nije jasno do kraja zašto se to dešava. Mogući razlozi su produžena viremija, relaps ili reinfekcija, prolongirana zapaljenska reakcija, posttratumatski stres, dekondicioniranje organizma i drugo. Ranija iskustva sa virusnim infekcijama (SARS i MERS), opisivala su, kod određenog broja pacijenata, postojanja produženih komplikacija bolesti kao deo prolongiranog respiratornog sindroma, mišićno-skeletnih oboljenja, kao i kardiovaskularnih komplikacija zapaljenskog tipa.²³ Pacijenti sa metaboličkim sindromom spadaju u grupu onih koji su u riziku od razvoja češćih komplikacija i razvoja težih formi kliničkih slika sa COVID-19, s obzirom da su zbog same prirode bolesti u značajno većem riziku. Osobe sa metaboličkim sindromom i COVID-19 su izložene višestrukom riziku, počev od većeg rizika za razvoj same infekcije, dužeg trajanja bolesti, težeg oporavka, kao i značajnijeg razvoja komplikacija. Zato su sve moguće opcije lečenja i prevencije vezane za metabolički sindrom, sa poželjno je i terapijskim uticaja na SARS-CoV-2 virus ili njegove komplikacije, više nego potrebne i neophodne.

POLIFENOLI I COVID-19

Pojavom pandemije izazvane virusom SARS-CoV-2 čovečanstvo se suočilo sa činjenicom da leka nema. Paralelno sa razvojem vakcina, istraživanjem i razvojem novih antivirusnih lekova, evidentna je ekspanzija istraživanja potencijalnih antivirusnih delovanja postojećih lekova. Značajan broj istraživanja su okrenuta i ka mogućnostima delovanja biljnih proizvoda, posebno ka njihovim polifenolnim jedinjenjima. Polifenoli su biljni proizvodi, sastavni su deo različitih biljnih delova. Zaduženi su za zaštitu biljaka od truljenja i propadanja usled oksidativnih procesa. Karakterističnih jakih boja, broj polifenolnih jedinjenja u prirodi je veliki i smatra se da ih ima više od nekoliko hiljada. Imaju mnogostruke efekte delovanja, ali dominantni su antioksidativni i antizapaljenski mehanizmi. Polifenoli direktno utiču na snižavanje vrednosti slobodnih radikala i povećanje antioksidativne zaštite organizma. Sastavni su deo priprema narodne medicine, a u poslednje vreme i nezabavljivi delovi moderne zdrave ishrane.

Tokom COVID-19 pandemije, polifenolna jedinjenja su zbog svog višestruko korisnog dejstva postala predmet intenzivne analize i proučavanja. Mali je broj prirodnih proizvoda koji pokazuju korisne efekte direktnog delovanja na SARS-CoV-2 virus, kao i na simptome i znake metaboličkog sindroma i zapaljenjskih procesa tokom infekcije i van nje.

Polifenolna jedinjenja su odlični kandidati sa potvrđenim delovanjem i koristima. Mogu se evidentirati višestruki pozitivni efekti određenih polifenolnih jedinjenja na supresiju životnog ciklusa virusa SARS-CoV-2, tako da možemo govoriti i o direktnim uticajima na virus, kao i na simptome oboljenja i patofiziologiju same infekcije.

ANTIVIRUSNI I ANTIBAKTERIJSKI EFEKTI POLIFENOLA ARONIJE

Aronija (*Aronia melanocarpa*) je biljka bogata polifenolnim jedinjenjima sa dokazanim snažnim antioksidativnim delovanjem na organizam. Pored jasnog sistemskog anti-zapaljenskog delovanja, polifenoli aronije pokazuju visok stepen bakteriostatske i antivirusne aktivnosti protiv sojeva bakterija kao što su *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*, kao i virusa gripa tipa A.²⁴ Alkoholni ekstrakt aronije (*Aronia melanocarpa*) pokazuje antibakterijsku efikasnost protiv gram-pozitivnih bakterija, dovoljnu za potpunu inhibiciju rasta *Bacillus cereus* i delimične inhibicije rasta za *Staphylococcus aureus*.²⁵ Pokazano je da ekstrakt ostvaruje dovoljne MIC vrednosti (minimalna inhibitorna koncentracija) za eradikaciju biofilma kod određenog broja sojeva (*Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*.²⁶ Dobra aktivnost je prikazana i protiv nefermentirajućih sojeva gram-negativnih bakterija, kao što je *Pseudomonas aeruginosa*.²⁶ U istoj studiji je evidentiran sinergistički efekat ekstrakta i antibiotika (amikacin, tetraciklin, nitrofurantoin, imipenem, norfloksacin), koji se ogledao značajnim povećanjem rasta zone inhibicije na podlogama sa bakterijskim sojevima *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Morganella morganii*.²⁶

Navedeni korisni antivirusni efekti su povezani sa specifičnošću strukture polifenolnih jedinjenja aronije i direktnom vezom smanjivanja efekta hemaglutinacije i inhibicije replikacije nekih podvrsta virusa gripa. Prisustvo elagične kiseline i miricetina u ekstraktu aronije, na terapijskom eksperimentalnom modelu, zaštitili su miševe od smrtonosnog delovanja virusa gripa. Istraživanja ukazuju da postoji antimikrobni, posebno antivirusni potencijal polifenola. Efikasnost polifenola je dokazana protiv različitih patogena, posebno virusa, kao što su Epstein-Barr virus,²⁷ enterovirus 71,²⁸ herpes simplex virus (HSV),²⁹ virus gripa i drugih.^{30,31}

Polifenoli aronije inhibiraju skoro 70% virusnih formi gripa, uključujući i sojeve otporne na oseltamivir.³² Polifenol izokvarcetin je deo ekstrakta aronije i on pokazuje sinergistički efekat sa antivirusnim lekom amantadinom u smanjivanju virusne replikacije, kao i u pomoći u lečenju same infekcije.³³ Polifenoli, uprkos različitoj strukturi, dele iste hemijske osobine, uključujući prisustvo fenolnih pr-

stenova sa hidroksilnim grupama za koje se zna da snažno suprimiraju mnoge bakterije i viruse.³⁴

Procena potencijalnih sinergijskih efekata između različitih polifenola je interesantna. Različite klase polifenola su karakteristično prisutni u ekstraktu dobijenom iz određene biljke. Bez obzira na činjenicu da svaki od njih posebno ima svoj jasan mehanizam dejstva, njihovo zajedničko pozitivno delovanje je zapravo karakteristika samog ekstrakta po čemu se oni najčešće determinišu i prepoznanju. Ova svojevrsna pozitivna sinergija delovanja različitih polifenola u jednom ekstraktu evidentirana je u studijskim analizama.³⁵ Mešane tečne forme polifenolnih jedinjenja iz jedne biljke, kao što je to slučaj i sa standardizovanim ekstraktima aronije prirodno bogatim različitim klasama polifenola, očigledno je da mogu imati jače efekte delovanja usled njihove sinergije delovanja, što može dovesti i do boljih antivirusnih i antibakterijskih efekata.

Kod respiratornih virusnih infekcija mogu se očekivati povoljni terapijski efekti polifenola, što je na primeru ekstrakta aronije i pokazano direktnim delovanjem na uzročnike bolesti, kao i sistemskim pozitivnim delovanjem, odnosno, stimulacijom imunološkog sistema i jačanjem imunološkog odgovora.³⁶ Iz navedenih razloga može se govoriti o lokalnim i sistemskim delovanjima ekstrakta aronije.

ANTIVIRUSNO DELOVANJE POLIFENOLA ARONIJE NA SARS-COV-2

Virusna infekcija sa SARS-CoV-2 pokazuje značajnu osetljivost na uticaj polifenolnih jedinjenja. Sok crne aronije (*Aronia melanocarpa*), sok od nara (*Punica granatum*) i zeleni čaj (*Camellia sinensis*) imaju dokazanu in vitro virucidnu aktivnost protiv SARS-CoV-2 virusa.³⁷ Ovaj direktni antivirusni efekat daje mogućnosti za razvoj oralnih rastvora polifenola za lokalnu primenu, koji bi mogli da značajno smanje virusnu ekspresiju u usnoj šupljini i na taj način, ukoliko bi se široko koristili u opštoj populaciji, dovedu do smanjenja transmisije virusa. Ovakav način lokalnog delovanja je veoma interesantan, s obzirom da se suprimira važan prvi korak stvaranja potencijalne infekcije, sprečavanjem ulaska virusa u organizam, preko nazofaringealne i sluznice usta. Petominutna inkubacija različitih virusnih kultura rastvorom polifenola aronije dovela je do snažnog antivirusnog delovanja i inaktivirala virusne kulture u značajno visokom procentu: influenza A - 99,99%, SARS-CoV-2 virus - 96,98%, adenoviruse - 93,23%.³⁷ Od svih analiziranih polifenolnih ekstrakta ubedljivo najbolje delovanje na virus SARS-CoV-2 je pokazao polifenolni rastvor aronije.³⁷ Buduće in vivo studije će pokazati i praktičnu potvrdu ovih zaključaka.

Za mehanizam delovanja i antivirusnu aktivnost biljnih polifenolnih proizvoda odgovorni su njihov kiseli pH (koji može direktno inaktivirati virusne čestice), kao i uticaj polifenola kao što su katehini, tanini ili flavonoidi koji svoju antimikrobnu aktivnost ostvaruju delovanjem na virusne i ćelijske proteine.^{38,39} Ekstrakt polifenola aronije je bogat navedenim formama polifenolnih jedinjenja, pa se može koristiti veoma efikasno u sprečavanju kolonizacije i ulaska virusa u ćelije gornjeg respiratornog sistema, čime se postiže i logično smanjenje mogućnosti širenja virusa i razvoja sistemskog oboljenja. Ispiranje usta rastvorom prirodnih polifenola su poznati tradicionalni tretmani virusnih infekcija i za to se uobičajeno koriste različite forme rastvora ili čajeva.

U slučaju COVID-19 pandemije lokalni način primene rastvora polifenola aronije (grgljanje ili jednostavno ispiranje sa gutanjem rastvora) predstavlja mogućnost korisne forme profilakse (pre i posle izlaganja SARS-CoV-2). Ovakav način primene bio bi posebno koristan za osobe sa visokim rizikom od izloženosti virusu (npr. zdravstveni radnici, putnici u avionima, javnom prevozu, đaci, studenti, nastavnici), kao i kod osoba sa povećanim rizikom od razvoja težih formi infekcije (metabolički sindrom, starije osobe, osobe sa oslabljenim imunitetom). Potencijalne koristi ovakvih preparata su brojne: zadovoljavajuća efikasnost, visok sigurnosni profil, upotreba od strane skoro svih populacija stanovništva, povoljni farmakoeekonomski aspekti. Ipak, za definitivnu potvrdu ovih pretpostavki, potrebna su dalja, detaljnija klinička istraživanja.

SISTEMSKI KORISNI EFEKTI BIOKATIVNIH POLIFENOLA EKSTRAKTA ARONIJE

Pozitivan sistemski uticaj bioaktivnih polifenolnih jedinjenja je dokazan. Dosadašnja ispitivanja su pokazala evidentno pozitivno delovanje na oksidativni stres i njegove posledice, poboljšavanje funkcionisanja endotela, hiperlipidemijska stanja i hipertenziju, uz snižavanje insulinske rezistencije i prevenciju dijabetes melitusa.⁴⁰ Konzumiranje polifenola iz hrane je deo zdravih dijetetskih preporuka i kulture življenja koji podrazumevaju njihovo svakodnevno unošenje, što podrazumeva redovni unos voća i povrća (pet ili više porcija voća i povrća dnevno).⁴¹

Aronia melanocarpa je biljka čiji plodovi predstavljaju jedan od najvećih poznatih prirodnih izvora antioksidansnih materija. Specifične je tamnocrvene boje i poznatog taninskog ukusa. Sastav i zastupljenost polifenolnih jedinjenja u svezem voću, soku i u ekstraktu aronije je sličan, ali je različit po sadržaju i koncentraciji istih. Ekstrakt predstavlja jedan od najboljih izvora polifenola iz aronije.⁴² Radi se o snažnom izvoru biološki veoma iskorisitljivih antioksidantnih polifenolnih jedinjenja.

Na farmaceutskom tržištu postoji vrlo veliki broj preparata iz grupe dijetetskih suplemenata koji sadrže bioaktivne polifenole biljaka. Međutim, biološka dejstva i potencijalni korisni efekti po zdravlje najčešće nisu međusobno direktno uporedivi zbog brojnih razloga, tako da je najbolje da se svaki od takvih preparata analizira kao pojedinačni entitet, a njihova efikasnost i bezbednost ispitaju u ciljanim pretkliničkim i kliničkim studijama. Dobru osnovu za kvalitetna studijska ispitivanja čine proizvodi čiji je specifični sadržaj polifenolnih jedinjenja, tokom procesa tehnološke obrade, definisan procesima proizvodne standardizacije i implementacije dobre proizvodne prakse. Dobar primer za navedeno su podaci sprovedenih pretkliničkih i kliničkih istraživanja sa proizvodom koji sadrži ekstrakt Aronia melanocarpa, pod nazivom Alixir 400 PROTECT®. Podaci drugih i budućnih istraživanja ovog i sličnih preparata u pogledu biološke aktivnosti i terapijske efikasnosti i bezbednosti u raznovrsnim eksperimentalnim uslovima i korišćenjem raznovrsne metodologije će obogatiti informacije i sveukupno znanje o bioaktivnim polifenolima i, u krajnjem, unaprediti zdravlje i opšti kvalitet života modernog čoveka.

Količina polifenola u 30 ml rastvora preparata Alixir 400 PROTECT® je 400 mg, što odgovara i deklarisanim dnevnim potrebama za ovim jedinjenjima. Problem je što je, po pravilu u svakodnevnoj ishrani, unos polifenolnih jedinjenja ograničen na 7 do 15% od dnevnih potreba, te realno možemo govoriti o njihovom nedovoljnom unosu.⁴³ Takođe je važno imati u vidu i činjenicu da unos svežeg voća i povrća, zbog nemogućnosti adekvatnog kapaciteta njihovog varenja, nikada ne omogući resorpciju većih koncentracija polifenolnih jedinjenja, te se ona kao takva obično nesvarena izbace van. To znači da se unosom 400 mg polifenolnih jedinjenja ekstrakta aronije u preparatu Alixir 400 PROTECT® obezbeđuju količine polifenolnih jedinjenja u meri koje su i do 10 puta veće od onih koje se unose kroz hranu, a koja je očigledno nedovoljna. Struktura polifenola u ekstraktu je veoma specifična i njihov najveći deo predstavljaju antocijani, jedinjenja dokazane kardiovaskularne i metaboličke zaštitne uloge. Flavonoidi (rutin, hiprozid i izokvarcetin) značajno su prisutni, zajedno sa ostalim formama prisutnih polifenolnih jedinjenja (ukupno 11 različitih polifenolnih jedinjenja). U Tabeli 1 prikazana je kvalitativna i kvantitativna struktura polifenola ekstrakta aronije u preparatu Alixir 400 PROTECT®.⁴⁴

Tabela 1. Kvalitativna i kvantitativna zastupljenost polifenola u ekstraktu aronije u preparatu Alixir 400 PROTECT®

Sastav polifenola	Količine merljivih polifenola
	(mg na 30 mL ekstrakta)
Ukupni flavonoidi	16,03
Rutin	3,55
Hiperozid	8,12
Izokvercetin	4,36
Ukupni antocijani	109,29
Cijanidid-3-galaktozid	80,40
Cijanidid-3-glukozid	4,92
Cijanidid-3-arabinozid	19,71
Cijanidid-3-ksilozid	4,26

PRETKLINIČKA I KLINIČKA EFIKASNOST STANDARDIZOVANOG EKSTRAKTA POLIFENOLA ARONIJE

Pretklinička istraživanja ekstrakta aronije preparata Alixir 400 PROTECT® su pokazala značajan pozitivni efekat na simptome i znake metaboličkog sindroma na eksperimentalnom modelu.⁴⁵ Njegova kontinuirana primena tokom 4 nedelja dovodi do poboljšane osetljivosti na insulin uz smanjenje rezistencije na isti, snižavanje vrednosti glikemije i lipida u krvi, snižavanje vrednosti krvnog pritiska (8-10%), jasan pad vrednosti telesne težine i obima struka. Nivoi slobodnih radikalnih čestica su značajno smanjeni uz statistički značajan rast vrednosti enzima antioksidativne zaštite (superoksid dizmutaza-SOD, katalaza, glutation).⁴⁵ Ova antioksidativna aktivnost je izuzetno snažna i ogleda se dvostruko korisno: snižavanjem vrednosti praćenih slobodnih radikala, kao i povećanjem vrednosti antioksidativnih enzima zaštite.⁴⁵

Koristi od svih ovih bioloških efekata su pokazani ispitivanjem dejstva ekstrakta na tkivo jetre, što je potvrđeno patohistološkim analizama i značajnim poboljšanjem stanja karakterističnim za nealkoholnu masnu bolest jetre (Slika 1).⁴⁵ Patohistološki nalaz pokazuje značajnu protekciju tkiva jetre u stanjima eksperimentalno izazvanog metaboličkog sindroma u različitim dijetetskim režimima ishrane (standardna dijeta ili dijeta sa masnom ishranom koja je karakteristična za pacijente sa metaboličkim sindromom MetS).⁴⁵

Slika 1. KPrikaz uticaja standardizovanog ekstrakta aronije na tkivo jetre - eksperimentalni model: CTRL - kontrolna grupa – normalna ishrana; SAE-ekstrakt; MetS + HfD - Metabolički sindrom uz dijetu bogatu masnom; MetS + HfD + SAE - metabolički sindrom sa dijetom bogatom masnom + ekstrakt; MetS + SD - standardna hrana kod MetS; MetS + Sd + SAE - metabolički sindrom sa standardnom ishranom + ekstrakt aronije (slike su preuzete uz saglasnost autora i vlasnika rezultata istraživanja⁴⁵). Potvrđeni su i značajni efekti ekstrakta na metabolizam gvožđa, kao i vitalnost tela eritrocita.⁴⁵ Ovo delovanje može biti korisno kao pomoć u tretmanu anemija, posebno sportskih. Poznato je da polifenoli aronije imaju pozitivan uticaj na nivoe proinflamatornih citokina i hepcidinskih markera koji utiču na metabolizam gvožđa i vitalnost tela eritrocita kod sportista, zbog čega se i koriste u tretmanu takozvanih sportskih anemija, nastalih usled fizičkog napora i teških treninga.⁴⁶ Ovo je ujedno i potvrda jakog antizapaljenjskog delovanja polifenola aronije.

KLINIČKA ISTRAŽIVANJA UTICAJA STANDARDIZOVANOG EKSTRAKTA ARONIJE NA METABOLIČKI SINDROM

Rezultati prethodnog pozitivnog predkliničkog istraživanja su potvrđeni u otvorenoj prospektivnoj multicentričnoj kliničkoj studiji u organizaciji HISPA udruženja Srbija. Na preko 140 pacijenata oba pola, sa dijagnostikovanim metaboličkim sindromom, praćen je efekat četvoronedeljne primene ekstrakta aronije Alixir 400 PROTECT®. Ova studija je jasno ukazala na značajnost primene polifenola u formi ekstrakta i dokazala delovanje na više nivoa kod ispitivanih pacijenata. Značajno je dolazilo do pada telesne težine i vrednosti obima struka (snižavanje težine za 2,4 kg i obima struka za 2,7 cm), vrednosti krvnog pritiska su pali u proseku za 11,5 mm Hg, snižene su vrednosti glikemije, posebno kod žena (od 1,15 do 2,05 mmol/l), kao i svih važnijih lipidnih faktora (holesterol, LDL, Tg).⁴⁷ Evidentiran je brz i statistički značajan pad vrednosti CrP (C reaktivnog proteina), počev od početka pa do kraja primene ekstrakta, i to za 28,3 % ($p = 0.018$).⁴⁷ Svi dobijeni rezultati su evidentirani posle 4 nedelje svakodnevne primene 400 mg ekstrakta aronije 400 mg (Tabela 2)

Table 1. Overview of analyzed studies by: author, source, source category, year of publication and type of study.

Parametri praćenja	Jedinica mere	I nedelja	IV nedelja	Procenat razlike	Apsolutna razlika	Statistička značajnost
Obim struka	cm	107,48	104,73	2,55%	2,75	$p=0.042$
Telesna težina	kg	96,2	93,8	2,49%	2,4	$p=0.032$
Sistolni pritisak	mmHg	141,1	128,1	9,2%	13	$p=0.000$
Dijastolni pritisak	mmHg	87,4	79,12	9,47	8,28	$p=0.015$
Glikemija (MetS+DM2)	mmol/l	M=7,97 Ž=8,41	M=6,82 Ž=6,40	M=14,43% Ž= 23,9%	M=1,15 Ž= 2,01	$p=0.038$
Holesterol	mmol/l	6,27	5,47	12,75%	0,8	$p=0.032$
LDL-holesterol	mmol/l	3,55	3,46	9,29%	0,33	$p=0.032$
Trigliceridi	mmol/l	2,4	1,97	17,9%	0,43	$p=0.008$
C-reaktivni protein	mg/l	5,26	3,77	28,3%	1,49 mg/l	$p=0.018$

M-muškarci; Ž-žene

Polifenoli aronije u formi ekstrakta ostvaruju antipaljenjsko delovanje, vidljivo u padu vrednosti CrP protein sa mogućim korisnim delovanjem na preveniranje i pomoć u terapiji metaboličkog sindroma i njegovih manifestacija.⁴⁷ Posebno su interesantni rezultati značajnog pada vrednosti glikemije. Njen pad je evidentiran kod osoba samo sa povišenom glikemijom, posebno kod osoba ženskog pola, dobrim delom kod pacijenata koji i nisu bili svesni da imaju povećani rizik za nastanka dijabetesa.⁴⁷ Efekat na snižavanje krvnog pritiska, koji je inače opisan i u ranijim publikovanim istraživanjima, povezan je sa delovanjem na blokadu angiotenzin konverzirajućeg enzima, što daje mogućnost postojanja pozitivne dimenzije u prevenciji i pomoći u terapiji hipertenzije.⁴⁷ Imajući u vidu značaj i

povezanost metaboličkog sindroma sa COVID-19 infekcijom i povećanjem rizika od nastanka komplikacija, primena polifenola aronije u formi ekstrakta, shodno istraživanjima objavljenim u studiji HISPA udruženja Srbija, može biti potencijalno korisna i treba biti predmet budućih istraživanja kako bi se dobijeni rezultati mogli jasnije definisati i kod COVID-19 obolelih pacijenata u različitim fazama oboljenja.

SARS-COV-2 INFEKCIJA I MOGUĆA ULOGA POLIFENOLA EKSTRAKTA ARONIJE U PREVENICIJI I LEČENJU COVID-19

Važnost polifenolnih jedinjenja kao antioksidativnih supstanci dugo je bila u senci poznatijih vitamina i minerala i uglavnom se vezivala za zdrav način ishrane. Tehnološki razvoj omogućio je dobijanje visokokonzentrisanih polifenolnih jedinjenja iz prirodnih izvora i njihovo konzumiranje u formi koja je najbolja za njihov unos, a to je forma ekstrakta.⁴² Polifenoli i njihove frakcije, kao što su i antocijani aronije, predstavljaju potencijalno kvalitetnu i korisnu alternativu u prevenciji i pomoći u lečenju kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja.⁴⁸ Osnov za ovakve pretpostavke su snažno antioksidativno delovanje, koje može da utiče na poboljšanje opšteg zdravlja i boljeg funk-

cionisanja organizma, uključujući i nespecifične sisteme odbrane, posebno jer je dokazano da ima pozitivan uticaj na imunološki odgovor.

Aktuelna istraživanja i prethodna znanja vezana za preciziranje uloge polifenola aronije u terapiji COVID-19 infekcije naslanjaju se u pozitivnom kontinuitetu na ranija iskustva i njihovu potvrđenu antivirusnu i antibakterijsku efikasnost. Ova aktivnost je dokazana na virusu gripa, kao i određenim vrstama patogenih bakterija i bila je izazov za testiranje efikasnosti polifenola aronije na virus SARS-CoV-2. Informacije prezentovane u ovom radu i podaci dostupne literature ukazuju da polifenoli mogu da imaju direktni negativni uticaj na razvoj i život virusa, delovanjem na

njegove proteinske strukture u omotaču, čime se ostvaruje prekid njihove replikacije i smanjenje mogućnosti njegovog vezivanja za receptorna mesta AT2 receptora na ćeliji. Mogućnost lokalnog delovanja ekstrakta aronije, samostalnog ili u kombinaciji sa drugim polifenolnim jedinjenjima, pokazuje izuzetno visok stepen direktne dezintegracije virusa, preko 96%, koji se ostvaruje kreiranjem lokalnog kiselog pH okruženja, nepovoljnog po sam virus, kao i direktnim delovanjem hemijski različitih polifenolnih hemijskih grupa na samu strukturu virusa.³⁷

Primena ekstrakta aronije Alixir 400 PROTECT® je tokom prekliničkih i kliničkih ispitivanja bila praćena pozitivnim efektima na simptome i znake metaboličkog sindroma, vidljivim snižavanjem štetnih vrednosti njegovih parametara. Ukoliko bi se slični efekti potvrdili i kod pacijenata sa COVID-19, to bi bio od velikog medicinskog značaja, posebno u potencijalnom povoljnom delovanju na procese modulacije vezivanja za AT2 receptore, kao i korisnom antizapaljenjskom, antiagregacionom i antihipertenzivnom dejstvu modulaciji simptoma i znakova kardiometaboličkog sindroma.

Pacijenti koji imaju metabolički sindrom imaju veće šanse za razboljevanje na osnovu veće ekspozicije receptornih mesta na AT 2 receptorima ćelija, pa samim tim i veće šanse za vezivanje virusa i njegovim ulaskom u ćelije. Polifenoli aronije se ponašaju kao delotvorni ACE inhibitori, pa se smatra se da je jedan od pozitivnog uticaja na snižavanje krvnog pritiska ostvaruje i na taj način.⁴⁹ Redovno korišćenje ekstrakta aronije može se posmatrati kao koristan zdrav dodatak ishrani koja ima potencijalne mogućnosti u prevenciji i lečenju COVID-19. Prezentovani publikovani rezultati studija, u kojima je korišćen ekstrakt aronije preparata Alixir 400 PROTECT®, jedan je od dobrih primera u tom pogledu. Širenje znanja o problemima post COVID-19 sindromu i njegovim štetnim efektima sve više ukazuje da je evidentna patnja organizma kod ljudi pogodjenim ovim stanjem, a posledice prethodnog delovanja virusa i zapaljenjskih reakcija jesu manifestne. S druge strane generalno jačanje organizma, sa smanjenjem nivoa oksidativnog stresa, zajedno sa ostalim pozitivnim elementima uticaja na opštu vitalnost i zdravlje, daje značajnu prednost korišćenja polifenola tokom oporavka posle COVID-19 infekcije. Dalja preklinička i klinička ispitivanja treba da donesu nove dokaze i saznanja o tome, na osnovu čega se može definisati i pravo mesto i uloga dijetetskih suplemenata koji sadrže bioaktivne polifenole aronije, kakav je Alixir 400 PROTECT® i drugi slični proizvodi, u prevenciji i terapiji oboljenja i stanja povezanih sa SARS-CoV-2 infekcijom.

ZAKLJUČAK

Polifenolna jedinjenja su dugo bila u senci drugih dodataka ishrani. Njihova specifična hemijska struktura i raznovrsnost delovanja u različitim terapijskim oblastima ukazuje na to da ih moramo posmatrati pojedinačno i kroz studijske potvrde njihovog delovanja. Različiti načini tehnološke obrade i dobijanja finalnih polifenolnih jedinjenja ukazuju i na činjenicu da ih je veoma teško međusobno upoređivati bez postojanja jasnih sertifikata o standardizaciji, pa se često moraju pojedinačno posmatrati, analizirati i o svakom zasebno donositi zaključak. Zahvaljujući jasnoj standardizaciji u postupku proizvodnje, možemo da definisanu dozu ukupnih polifenola, kao i deklarisan odnos pojedinačnih jedinjenja unutar samog standardizovanog ekstrakta, podvrgnuti i ozbiljnim prekliničkim i kliničkim istraživanjima. Alixir 400 PROTECT® je, kao standardizovani ekstrakt aronije, dobar primer navedenom pristupu.⁵⁰ Zahvaljujući jasnom postupku proizvodnje i standardizaciji finalnog proizvoda, efekat 400 mg ukupnih polifenola u jednoj dnevnoj dozi je bilo moguće preklinički i klinički ispitati. Na ovaj način, poznati i literaturno opisani potencijalno korisni terapeutske efekti postaju bliže i preciznije definisani. Ovo je tim pre važnije imajući u vidu da se radi o proizvodu koji je registrovan kao dodatak ishrani u Srbiji. COVID-19 pandemija je na svoj specifičan način omogućila da pokušamo da kvalitetnije sagledamo mogućnosti primene polifenolnih jedinjenja.

Ekstrakt aronije je dobar izvor polifenolnih jedinjenja koji bi svojim sistemskim antioksidantnim i antizapaljenjskim delovanjem, ali i direktnim antivirusnim i antibakterijskim potencijalom, mogao da ima određene blagotvorne efekte, korisne kao pomoć u prevenciji i lečenju COVID-19, kao i u tretmanu njenih komplikacija, posebno kod osoba iz rizičnih grupa kao što su oni sa prisutnim metaboličkim sindromom.

LITERATURA

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Baltimore: Johns Hopkins University of Medicine, 2021. (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).
2. Korona virus COVID-19. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut", 2021. (<https://covid19.rs>).
3. Lin AL, Vittinghoff E, Olgin JE, Pletcher MJ, Marcus GM. Body weight changes during pandemic-related shelter-in-place in a longitudinal cohort study. *JAMA Network Open* 2021; 4(3): e212536.
4. Stress in America™ 2020. Washington, DC: American Psychological Association, 2021. (<https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2020/report>).
5. Rodríguez-Hidalgo AJ, Pantaleón Y, Dios I, Falla D. Fear of COVID-19, stress, and anxiety in university undergraduate students: a predictive model for depression. *Front Psychol* 2020. (doi: 10.3389/fpsyg.2020.591797).
6. Levkovich, Shinan-Altman S. Impact of the COVID-19 pandemic on stress and emotional reactions in Israel: a mixed-methods study. *IntHealth* 2020. (doi: 10.1093/inthealth/ihaa08).
7. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 2020; 16:57.
8. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020; 16: 57.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
10. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 1–17.
11. Eckel RH. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
12. Metabolic Syndrome. Dallas: American Heart Association, 2021. (www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome).
13. Yanai H. Significant correlations of SARS-CoV-2 infection with prevalence of overweight/obesity and mean body mass index in the SARS-CoV-2 endemic countries. *Cardiol Res* 2020; 11:412–4.
14. Yanai H. Metabolic syndrome and COVID-19. *Cardiol Res* 2020; 11:360–5.
15. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:1463–5.
16. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1653–9.
17. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl 3): C25–30.
18. Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in COVID-19 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: 148–57.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–8.
20. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 1613–20.
21. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–8.
22. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370:3026.
23. Zhang T, Sun LX, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:496–502. (in Chinese).

24. Kokotkiewicz A, Jaremicz Z, Luczkiewicz M. Aronia plants: a review of traditional use, biological activities, and perspectives for modern medicine. *J Med Food* 2010; 13:255-69.
25. Kim DH, Lim HW, Kim SH, et al. Antibacterial activity of crude Aronia melanocarpa (Black chokeberry) extracts against *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Cronobacter sakazakii*, and *Salmonella Enteritidis* in various dairy foods: preliminary study. *J Milk Sci Biotechnol* 2018; 36: 155-63.
26. Dorneanu R, Cioanca O, Chifiriuc O, et al. Synergic benefits of Aronia melanocarpa-anthocyanin rich extract and antibiotics used for urinary tract infections. *Farmacia* 2017; 65: 778-83.
27. Yiu CY, Chen SY, Chang LK, Chiu YF, Lin TP. Inhibitory effects of resveratrol on the Epstein-Barr virus lytic cycle. *Molecules* 2010; 15:7115-24.
28. Zhang L, Li Y, Gu Z, et al. Resveratrol inhibits enterovirus 71 replication and pro-inflammatory cytokine secretion in rhabdomyosarcoma cells through blocking IKKs/NF- κ B signaling pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0116879.
29. Annunziata G, Maisto M, Schisano C, et al. Resveratrol as a novel anti-herpes simplex virus nutraceutical agent: an overview. *Viruses* 2018; 10:473.
30. Lin CJ, Lin HJ, Chen TH, et al. Polygonum cuspidatum and its active components inhibit replication of the influenza virus through toll-like receptor 9-induced interferon beta expression. *PLoS One* 2015; 10: e0117602.
31. Valcheva-Kuzmanova SV, Belcheva A. Current knowledge of Aronia melanocarpa as a medicinal plant. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48:11-7.
32. Park S, Kim JI, Lee I, et al. Aronia melanocarpa and its components demonstrate antiviral activity against influenza viruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440: 14-9.
33. Kim Y, Narayanan S, Chang KO. Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Res* 2010; 88: 227-35.
34. Annunziata G, Jimenez-Garcia M, Capo X, et al. Microencapsulation as a tool to counteract the typical low bioavailability of polyphenols in the management of diabetes. *Food Chem Toxicol* 2020; 139:111248.
35. Annunziata G, Sanduzzi Zamparelli M, Santoro C, et al. May polyphenols have a role against coronavirus infection? An overview of in vitro evidence. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 240.
36. Mohammadi Pour P, Fakhri S, Asgari S, Farzaei MH, Echeverría J. The signaling pathways, and therapeutic targets of antiviral agents: focusing on the antiviral approaches and clinical perspectives of anthocyanins in the management of viral diseases. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1207.
37. Carina Conzelmann, Tatjana Weil, Rüdiger Groß, Peggy Jungke, Bruno Frank, Maren Eggers, Janis A. Müller, Jan Münch. Antiviral activity of plant juices and green tea against SARS-CoV-2 and influenza virus in vitro. *bioRxiv* 2020. (doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.360545>). (Preprint).
38. Hensel A, Bauer R, Heinrich M, et al. Challenges at the Time of COVID-19: opportunities and innovations in antivirals from nature. *Planta Med* 2020; 86:659-64.
39. Mhatre S, Srivastava T, Naik S, Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: a review. *Phytomedicine* 2021; 85: 153286.
40. Chu AJ. Cardioprotection by bioactive polyphenols: a strategic view. *Austin J Cardiovasc Dis Atherosclerosis* 2018; 5: 1034.
41. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 270-8.
42. Denev PN, Kratchanov CG, Ciz M, Lojek A, Kratchanova MG. Bioavailability and antioxidant activity of Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) polyphenols: in vitro and in vivo evidences and possible mechanisms of action: a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2012; 11: 471-5.
43. Burton-Freeman B, Brzeziński M, Park E, Sandhu A, Xiao D, Edirisinghe I. A selective role of dietary anthocyanins and flavan-3-ols in reducing the risk of type 2 diabetes mellitus: a review of recent evidence. *Nutrients* 2019; 11: 841.
44. Sertifikat analize Alixir 400 PROTECT, broj 720/19. Beograd: Pharmanova d.o.o., 2019.
45. Jakovljevic V, Milic P, Bradic J, et al. Standardized Aronia melanocarpa extract as novel supplement against metabolic syndrome: a rat model. *Int J Mol Sci* 2018; 20:6.
46. Skarpańska-Stejnborn A, Basta P, Sadowska J, Pilaczyńska-Szcześniak L. Effect of supplementation with

chokeberry juice on the inflammatory status and markers of iron metabolism in rowers. *J Int Soc Sports Nutr* 2014; 11: 48.

47. Tasic N, Jakovljevic VLJ, Mitrovic M, et al. Black chokeberry *Aronia melanocarpa* extract reduces blood pressure, glycemia and lipid profile in patients with metabolic syndrome: a prospective controlled trial. *Mol Cell Biochem* 2021. (doi: 10.1007/s11010-021-04106-4).

48. Yang L, Ling W, Du Z, Chen Y, Li D, Deng S, Liu Z, Yang L. Effects of anthocyanins on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2017; 8: 684–93.

49. Takuya Yamane T, Kozuka M, Wada-Yoneta M, et al. Aronia juice suppresses the elevation of postprandial blood glucose levels in adult healthy Japanese. *Clin Nutr Exp* 2017; 12: 20–6.

50. Alixir 400 PROTECT. Rešenje o upisu u Registar dijetetskih proizvoda Ministarstva zdravlja Republike Srbije, broj 14313/2019 od 22. 4. 2019. Beograd: Pharmanova d.o.o., 2019.