

АГРОНОМІЯ

УДК 547:620.3:615.32

Біонанотехнологічні інновації для покращення біодоступності поліфенолів рослин флавоноїдної природи: огляд**Бітюцький В.С.** , **Цехмістренко С.І.** , **Поліщук В.М.** ,
Мельниченко Ю.О. , **Поліщук С.А.** *Білоцерківський національний аграрний університет*

E-mail:svetlana.tsehmistrenko@gmail.com.



Бітюцький В.С. Цехмістренко С.І. Поліщук В.М. Мельниченко Ю.О. Поліщук С.А. Біонанотехнологічні інновації для покращення біодоступності поліфенолів рослин флавоноїдної природи: огляд. «Агробіологія», 2025. № 1. С. 18–30.

Bityutsky V., Tsehmistrenko S., Polishchuk V., Melnychenko Yu., Polishchuk S. Bionanotechnological innovations to improve the bioavailability of flavonoid polyphenols: a review. «Agrobiology», 2025. no. 1, pp. 18–30.

Рукопис отримано: 10.02.2025 р.

Прийнято: 25.02.2025 р.

Затверджено до друку: 22.05.2025 р.

doi: 10.33245/2310-9270-2025-195-1-18-30

Дослідження присвячено комплексному аналізу поліфенольних сполук рослин флавоноїдної природи, які відіграють важливу роль у регуляції ключових біологічних процесів організму. Ці сполуки виконують численні функції, включаючи антиоксидантний, протизапальний, імуномодулювальний та епігенетичний впливи. Завдяки здатності взаємодіяти з різноманітними біомолекулами, поліфеноли беруть участь у модуляції сигналізації, що сприяє зниженню оксидативного стресу та поліпшенню клітинного гомеостазу. Однак їх застосування обмежується низькою біодоступністю, зумовленою складними процесами метаболізму та недостатньою стабільністю за транспортування і зберігання.

Розглянуто біонанотехнологічні підходи, які спрямовані на оптимізацію доставки та ефективності поліфенолів. Проаналізовано інноваційні системи на основі наночастинок, що дозволяють підвищити стабільність і абсорбцію цих сполук у тканинах організму. Наночастинки, модифіковані флавоноїдами, забезпечують таргетовану дію та пролонговане вивільнення біоактивних речовин.

Особливу увагу у дослідженні приділено впливу поліфенолів на регуляцію сигнальних шляхів Nrf2, AMPK і mTOR, які відповідають за адаптацію до оксидативного стресу, метаболічний баланс та підтримку імунної системи. Також розглянуто їхню роль у модуляції епігенетичних процесів, таких як метилювання ДНК та модифікація гістонів, що має значення для довгострокового регулювання генетичної активності та адаптивних реакцій організму.

Результати дослідження вказують на значний потенціал використання нанотехнологій для підвищення біодоступності поліфенолів. Розробка наноформ для доставки фітонутрієнтів сприяє створенню функціональних продуктів харчування і медичних препаратів. Застосування наночастинок дозволяє також зменшити побічні ефекти та підвищити біоефективність активних компонентів.

Ключові слова: поліфеноли, антиоксидантні властивості, протизапальні властивості, ендотеліальна функція, шлях Nrf2, мікробіота кишківника, абсорбція, метаболізм, епігенетичні зміни, циклооксигеназа.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Актуальність дослідження поліфенольних сполук флавоноїдної природи рослин обумовлена їх багатофункціональним значенням у регуляції біохімічних процесів організму людини та значним потенціалом для інновацій у сільськогосподарському виробництві. Поліфеноли, зокрема флавоноїди, демонструють складні механізми дії, які охоплюють антиоксидантний, протизапальний, імуномодулювальний та епігенетичний впливи. Незважаючи на їхню високу біологічну активність, низька біодоступність цих сполук значно обмежує їх ефективність, що потребує розробки нових підходів до підвищення їхньої абсорбції та метаболічної стабільності.

Сучасні тенденції у сфері агробіотехнологій потребують інтеграції нанотехнологій для створення ефективних систем доставки рослинних поліфенолів. Біонанотехнологічні інновації дозволяють не лише покращити біодоступність, а також підвищити стабільність та пролонговану дію фітонутрієнтів. Це має особливе значення для профілактики метаболічних та запальних захворювань, що є актуальною проблемою глобального здоров'я.

У статті здійснено детальний аналіз новітніх біонанотехнологій, спрямованих на оптимізацію біодоступності поліфенолів флавоноїдної природи.

Отримані результати є перспективними як для розвитку аграрної біотехнології, так і впровадження інновацій у медичну та харчову галузі. Це відкриває можливості для створення нових функціональних продуктів, спрямованих на покращення якості життя та профілактику хронічних захворювань.

Мета роботи – проаналізувати абсорбцію, метаболізм та біодоступність поліфенолів, а також напрями їх використання у біології.

Абсорбція та метаболізм поліфенолів. Поліфеноли – це вторинні метаболіти, наявні в рослинах і рослинних продуктах, які є природними антиоксидантами [3, 22]. Ці сполуки визначаються наявністю ароматичних кілець з кількома приєднаними гідроксильними групами. Ця гетерогенна група класифікується на дві основні категорії: флавоноїди та нефлавоноїдні структури. До флавоноїдів належать флавоноли, флаволи, флаванони, дигідрофлаванони та інші представники (рис. 1). Молекули нефлавоноїдів включають фенольні кислоти, стилбени, лігнани, дубильні речовини та куркуміноїди [44]. Зазвичай вони кон'юговані з цукрами та органічними кислотами. У фруктах, овочах і злаках, а також у напоях, таких як фруктовий сік, чай, кава і вино, виявлено понад 8 тисяч різних фенольних сполук [8, 10].

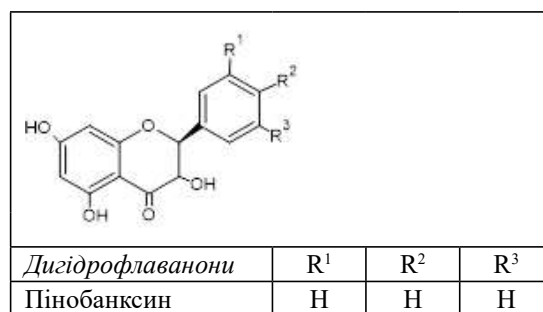
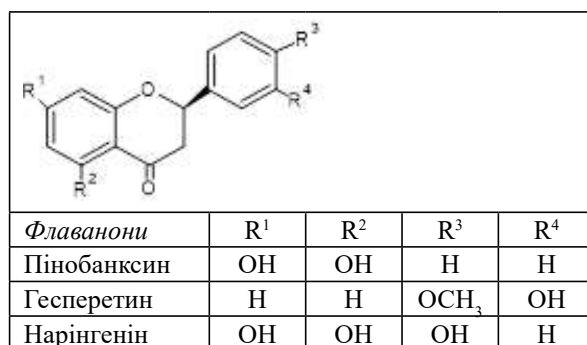
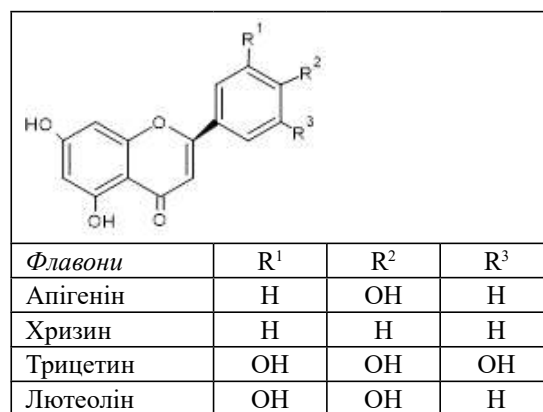
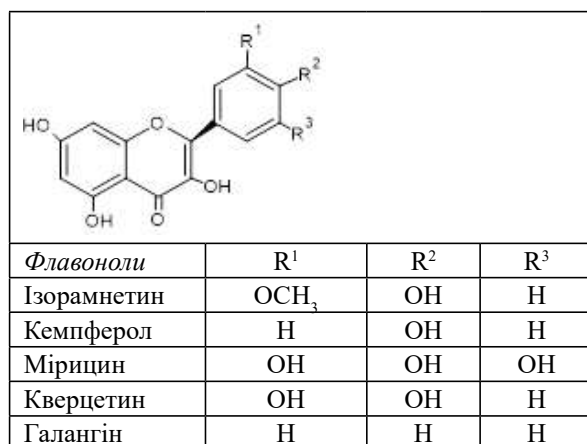


Рис. 1. Класифікація та хімічна структура деяких фенольних сполук.

Поліфеноли структурно характеризуються двома або більше гідроксильними групами, приєднаними до одного або декількох бензольних кілець, і забезпечують смакові й кольорові характеристики фруктів та овочів.

Вони є акцепторами радикалів і хелаторами металів, однак через їх низьку концентрацію в біологічних рідинах *in vivo* їх антиоксидантні властивості, напевно, пов'язані з підвищеною ендогенною антиоксидантною здатністю, індукованою за допомогою передачі сигналів по шляху Nrf2 [13].

На вміст поліфенолів впливають: види рослин, умови вирощування, сонячне світло, наявність води та поживних речовин, температура, умови транспортування та зберігання [21, 23, 40, 53].

Абсорбція та метаболізм поліфенолів досить складні, оскільки у рослинах наявні тисячі різних сполук. Поліфеноли характеризуються можливістю взаємодії в харчовому матриці [28], здатні до кон'югації з утворенням великої кількості різних метаболітів у разі абсорбції.

Зокрема, антоціаніни можуть абсорбуватися без змін (наприклад, ціанідин-3-глікозид). Багато інших поліфенолів мають бути гідролізовані, щоб відокремити цукрову групу (глікон) від поліфенолу (аглікону) перед їх абсорбцією [19]. Більша частина поліфенолів не абсорбується в тонкій кишці і продовжує надходити в ободову кишку, де на них впливають ферменти, наявні в мікробіоті, щоб вивільнити аглікони, які потім піддаються розщепленню кільцями з утворенням біодоступних метаболітів, таких як фенольні кислоти та гідроксицинамати [17]. Існує також високий ступінь міжіндивідуальної варіабельності біодоступності, частково зумовлена відмінностями в кишковому мікробіомі [7].

Антиоксидантні властивості поліфенолів. Поліфеноли мають антирадикальні властивості, пов'язані з їх хімічною структурою. Фенольні гідроксильні групи можуть віддавати електрон радикалам, при цьому поліфенольне ароматичне кільце може стабілізувати утворені ароксильні радикали [12]. Поліфеноли також є хелаторами металів і, отже, можуть зменшити каталізоване металом утворення вільних радикалів [5].

Однак максимальні концентрації у плазмі кон'югованих і некон'югованих поліфенолів знаходяться в діапазоні від 0,1 до 22 мкмоль/л⁻¹ [15, 29]. За порівняння з концентрацією урату в плазмі (150–450 мкмоль/л⁻¹), який також є важливим антиоксидантом плазми крові, малоімовірно, що фенольні препа-

рати плазми є ефективними прямими антиоксидантами *in vivo*.

Встановлено, що загальна антиоксидантна здатність (ЗАОЗ) плазми крові змінюється після прийому поліфенолів [52]. Однак ЗАОЗ лише кількісно визначає кумулятивну дію низькомолекулярних антиоксидантів, наявних у плазмі та ігнорує важливий внесок внутрішньоклітинних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза і пероксиредоксин. Підвищення загальної антиоксидантної здатності, котре спостерігається після додавання поліфенолів, ймовірно, майже повністю залежить від змін рівня урату в плазмі, пов'язаних з метаболізмом фруктози, і не залежить від змін у фенольних сполуках плазми [34].

Роль шляху Nrf2 та механізм його дії. На сьогодні з'являється все більше доказів того, що фенольні речовини здатні посилювати ендогенну антиоксидантну здатність через шлях Keap1/Nrf2/ARE (елемент антиоксидантної відповіді). Nrf2 (фактор 2, пов'язаний з ядерним еритроїдним фактором) є основним регулятором антиоксидантної відповіді за допомогою регуляції широкого спектру антиоксидантних і детоксикаційних генів II фази [6]. Захищає клітини від стресорів, включаючи активні форми кисню (АФК) і дієтичні ксенобіотики, такі як поліфеноли [56].

Keap1 є багатим на цистеїн білком, який репресує передачу сигналів Nrf2. Окислювальні стресори або електрофіли індукують ковалентну модифікацію залишків цистеїну Keap1. Це інгібує залежну від убіквітинування деградацію і збільшує ядерне накопичення Nrf2. Результат: збільшення синтезу нижчерозташованих ендогенних антиоксидантів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза і пероксиредоксин [27].

Хоча харчові поліфеноли не наявні в достатній кількості *in vivo* для безпосередньої участі в антиоксидантній функції як поглиначі радикалів, фенольні сполуки будуть перетворюватися в електрофільні хінони і гідрохінони за впливу АФК, які потім здатні взаємодіяти з Keap 1 і активувати Nrf2 [27].

Парадоксально, але антиоксидантні ефекти поліфенолів виникають у результаті їх прооксидантної дії після впливу АФК *in vivo*, хоча наразі здається малоімовірним, що поліфеноли слугують прямими антиоксидантами через їх відносно низьку концентрацію порівняно з ендогенними антиоксидантами в сироватці крові та тканинах. Існує висока ймовірність того, що вживання таких речовин як поліфеноли сприяє зниженню рівня сироваткових маркерів окислювального пошкодження.

Це відбувається завдяки регуляції активності ендогенних антиоксидантів, яка забезпечується через активацію транскрипційного фактору Nrf2 і функціонування сигнального шляху антиоксидантної відповіді (ARE). Такий механізм допомагає організму ефективніше протидіяти оксидативному стресу та підтримувати клітинний гомеостаз [11, 56].

Протизапальні властивості поліфенолів. Поліфеноли, як виявилось, також мають протизапальні властивості: *in vitro* інгібують ферменти циклооксигенази, COX1 і COX2 [51]; зменшують передачу сигналів експресії NF- κ B [43]; інгібують ядерну транслокацію NF- κ B [30]. Важливий і складний внесок запальних шляхів у процес загоєння та ремоделювання передбачає, що протизапальна дія поліфенолів може бути ключовим компонентом механізмів дії.

Вплив на ендотеліальну функцію. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що поліфеноли індукують активацію ендотеліальної синтази 3 оксиду азоту (eNOS) за допомогою передачі сигналів через: рецептор естрогену α через білок G; позаклітинну сигнальну кінразу (ERK); фосфатидилінозитол 3-кіназу (PI3K) [25].

Крім того, було показано, що поліфеноли: інгібують NADPH оксидазу, одне з ключових джерел продукції супероксиду [35]; індукують передачу сигналів через Nrf2, збільшуючи здатність ендогенних антиоксидантів [4]. Обидва ці ефекти будуть зберігати біодоступ-

ність NO завдяки зниженню утворення пероксинітриду.

Було показано, що добавки чорниці пригнічують активність NADPH-оксидази нейтрофілів [31], одного з ключових джерел продукції супероксиду, який може сприяти спостережуваним ефектам.

Вплив на циклооксигеназу. Встановлено, що поліфеноли інгібують активність циклооксигенази (ЦОГ1 і ЦОГ2) аналогічно нестероїдним протизапальним препаратам (рис. 2). Існує велика кількість доказів протизапальної дії поліфенолів *in vitro* та *in vivo* [41]. Дослідження, проведені на щурах *in vivo* дозволяють припустити, що спільне вживання мелатоніну з кавовою кислотою та/або кверцетином посилює фармакокінетику мелатоніну [32].

Поліфеноли та епігенетичні зміни. Загальноприйняте визначення епігенетики охоплює всі молекулярні шляхи, які впливають на те, як генотип експресує себе для прояву певного фенотипу. Таким чином, епігенетика слугує інтерфейсом між генотипом і фенотипом. На відміну від генетичних змін, які можуть мати довготривалий, незворотний вплив на здоров'я та хвороби, епігенетичні модифікації є оборотними і не змінюють послідовність ДНК [14]. Інформація, яку кодує епігеном, охоплює метилювання ДНК, ремоделювання хроматину, посттрансляційні модифікації гістонів та транскрипцію некодуючих РНК (рис. 3).

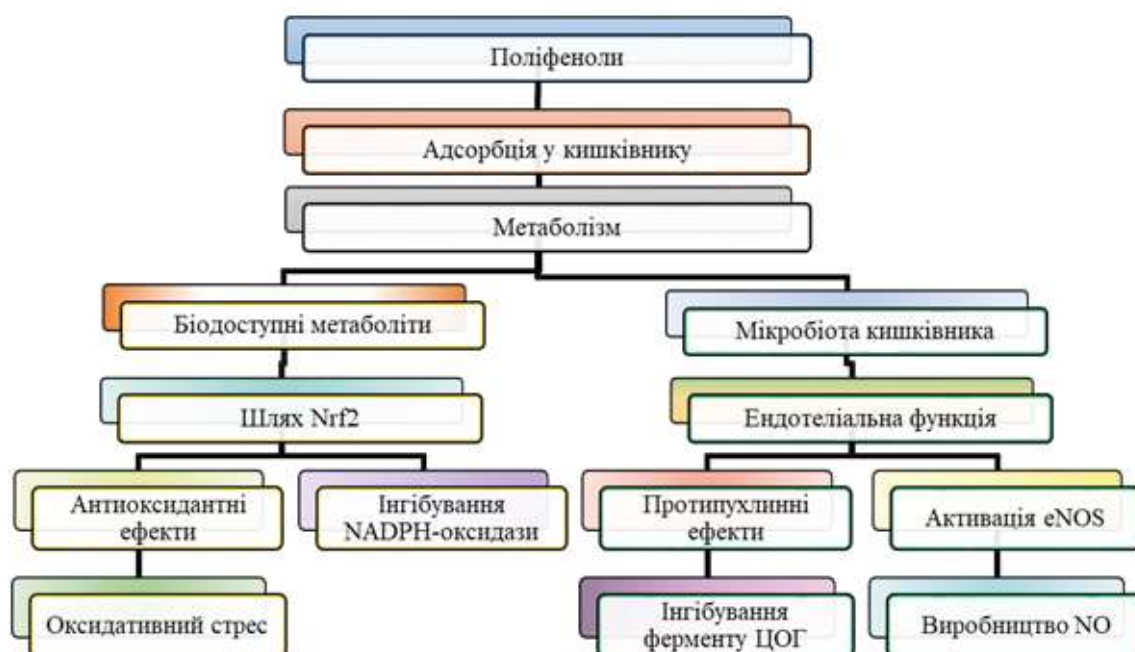


Рис. 2. Механізм поліфакторної дії поліфенолів.



Рис. 3. Епігенетичні аспекти дії поліфенолів.

Поєднання цих різних типів епігенетичної інформації визначає функцію всіх клітин і тканин [24]. Відомо, що вплив чинників навколишнього середовища, зокрема таких як дієта, безпосередньо впливає на експресію генів і довголіття в різних організмах [57]. Поліфеноли, такі як епігалокатехіну галат (EGCG) (із зеленого чаю) та куркумін, модулюють епігенетичні механізми, впливають на активність ДНК-метилтрансферази (DNMT) і модифікації гістонів. Наприклад, EGCG інгібує активність DNMT, що приводить до гіпометилування та реактивації пригнічених генів у різних ракових клітинних лініях [55]. Куркумін, з іншого боку, інгібує DNMT1 і активує гени-супресори пухлин, сприяючи його протираковій дії [18].

Механізми імунометаболічного перепрограмування за допомогою поліфенолів. Під час імунної відповіді клітини переходять від метаболічного спокою до активної фази, і переважно використання специфічних метаболічних шляхів може диктувати диференціацію імунних клітин до про- або протизапального імунотипу залежно від їх спеціалізації для встановлення захисного імунітету або толерантності.

Поліфеноли впливають на імунометаболічне перепрограмування через чотири регуляторні осі (рис. 4): по-перше, вони ак-

тивують сприйняття поживних речовин, які не лише діють як будівельні блоки, але також активують сприйняття поживних речовин через шляхи реакції на стрес і фактори росту, необхідні для імунної відповіді [50]. По-друге, поліфеноли регулюють баланс шляху mTOR/AMPK, важливий для адаптації клітин до доступності поживних речовин, модулюють запальні реакції в імунних клітинах і слугують добре переносимими імітаторами обмеження калорійності, покращуючи обіг і функцію мітохондрій. mTOR і AMPK виділяються як два додаткових головних регулятора клітинного метаболізму, що дозволяє адаптуватися до проблем дефіциту або надлишку поживних речовин, зрештою сприяють виживанню клітин. Вони тісно пов'язані зі специфічними коригуваннями клітин у відповідь на метаболічний стрес, і порушення цих сигнальних шляхів тісно пов'язані з різними патологічними станами [39]. Коли поживних речовин є у великій кількості, організми надають перевагу використанню «палива» для підтримки клітинного росту, при цьому сигналізація mTOR відіграє центральну роль у цьому процесі. І, навпаки, після виснаження поживних речовин організми пригнічують анаболічні шляхи та сприяють аутофагії за допомогою сигналізації AMPK, щоб прийня-

ти стан, спрямований на збереження структурної та функціональної цілісності наявних клітин [46].

По-третє, поліфеноли перешкоджають збиранню інфламасоми NLRP3 у місцях контакту між ендоплазматичним ретикуломом і мітохондріями, пригнічуючи його активацію, одночасно покращуючи мітохондріальний біогенез і злиття аутофагосом-лізосом [37, 45].

Нарешті, поліфеноли впливають на ремоделювання хроматину через модуляцію гістондеацетилази/ацетилтрансферази, таким чином координуючи як епігенетичне, так і метаболічне перепрограмування [20].

Поліфеноли та тренувальна адаптація. Суперечка щодо використання антиоксидантних вітамінних добавок і тренувальної адаптації організму триває, з доказами відсутності ефекту або ослаблення адаптації [36]. Зрозуміло, що АФК і шляхи запалення беруть участь у клітинних сигнальних шляхах, які керують тренувальною адаптацією, тому цілком ймовірно, що якщо ці сигнали будуть пригнічені антиоксидантними добавками, це призведе до ерголітичних ефектів.

Однак, на відміну від антиоксидантних вітамінів і мінералів, антиоксидантні ефекти поліфенолів, ймовірно, виникають не через поглинання радикалів, а через активацію ендогенних антиоксидантних систем. Отже, можна очікувати різних ефектів між вітамінами і поліфенолами [13].

Отже, фенольні фітохімічні речовини рослинної їжі мають один загальний шлях зміцнення здоров'я, спільний ефект індукції клітинного стресу, що приводить до активації адаптивної захисної реакції клітин через активацію системи Nrf2, транслокації Nrf2 до ядра та збільшення експресії Nrf2-залежних антиоксидантних та інших цитопротекторних генів. Крім того, поліпшується біогенез, антиоксидантний захист і постачання субстрату до мітохондрій. Активація системи Nrf2 і подальша реакція захисту клітин також спостерігаються у відповідь на вплив поліфенольних сполук [16].

Біонанотехнологічні інновації щодо покращення засвоєння фітонутрієнтів. Біонанотехнологія виникла як інтеграція біотехнології та нанотехнології для розробки біосинтетичних та екологічно безпечних технологій синтезу наноматеріалів, причому “зелений” синтез і модифікація поверхні наночастинок є вирішальними [47]. Наночастинки, синтезовані з використанням рослинних екстрактів або фітокомпонентів, мають важливе значення в розробці різних терапевтичних і діагностичних засобів [54].

Доведено, що для поверхневих модифікацій/функціоналізації наноматеріалів використовують різні стратегії та біомодифікатори, зокрема за участі флавоноїдів. Флавоноїди широко використовують як антиоксиданти, анальгетики і протизапальні засоби, проявляючи безпечні доклінічні та клінічні профілі [58].



Рис. 4. Механізми імунометаболічного перепрограмування за допомогою поліфенолів.

Встановлено, що флавоноїд кверцетин протидіє запальним процесам, активуючи сигнальний шлях Nrf2/HO-1 та інгібуючи передачу сигналів NF- κ B [38]. Добавка кверцетину покращувала метаболізм Кальцію і Фосфору та сприяла розвитку великогомілкової кістки, запобігає захворюванню ніг у бройлерів за допомогою сигнального шляху Wnt [48]. Однак застосування кверцетину обмежене його низькою абсорбцією в організмі через погану розчинність, низьку біодоступність, погану проникність і нестабільність. Функціоналізація наночастинок Селену кверцетином може сприяти впливу наноконструкції на транскрипційні фактори Nrf2 та NF- κ B Wnt [2], ключові шляхи, які регулюють тонкий баланс клітинного окислювально-відновного статусу та реакції на стрес і запалення, метаболізм Кальцію та Фосфору [1, 9]. Продемонстровані переваги нанокон'югатів кверцетину з погляду збільшення періоду напіввиведення препарату та його розчинності, покращення накопичення препарату на цільовому місці та зменшення побічних ефектів [49]. Розроблені різні типи наноносіїв для покращення розчинності кверцетину та створення тканинноспецифічних систем доставки. Таким чином кверцетин може стати перспективною сполукою, якщо використовувати нанотехнології як інструмент для підвищення його терапевтичної ефективності [42].

Нині проводять дослідження з розробки інноваційних нанотехнологічних додатків для доставки фітохімічних речовин з метою підвищення їхньої біодоступності після перорального прийому. Такі наноформи, включаючи наноемульсії, наноліпосоми, нанокристали, ліпідні та полімерні наночастинок, забезпечують безліч переваг. Наявні дані показують, що біодоступність фітобіоактивних сполук, завантажених у наноносії, може бути у 5–10 разів вищою, ніж у нативних аналогів. Редокс-активні наночастинок з каталітичними властивостями або ферментоподібною активністю (нанозими) можуть ефективно вловлювати активні форми кисню та вибірково впливати на запалені ділянки завдяки опосередкованому надмалому розміру ефекту підвищеної проникності та утримування, демонструючи великий потенціал для регулювання запальних захворювань кишківника та підтримки гомеостазу кишкової мікробіоти [33].

Повідомлялося, що флавоноїди та їхні похідні, створені за допомогою нанотехнологій, потенційно можуть мати велике клінічне значення, з огляду на їхні очевидні імунотри-

мимувальні та лікарсько-сенситизувальні ефекти, що значно підвищують чутливість злоякісних клітин до протипухлинної терапії аж до повернення назад стійкості до протиракової терапії, це є перспективним підходом, що доповнює терапевтичні методи, які застосовують на сьогодні в онкології [26].

Висновки. Поліфеноли – це органічні сполуки, що характеризуються декількома фенольними (фенільні зв'язки з гідроксильною групою) одиницями. Вони містяться в рослинах, фруктах, шоколаді, бобових і таких напоях як чай і вино, і складаються з понад 8000 різних сполук, згрупованих у різні класи на основі їх хімічної структури. Поліфеноли є потужними антиоксидантами, здатними нейтралізувати вільні радикали і знижувати оксидативний стрес. Вони також сприяють підвищенню ендогенної антиоксидантної здатності через шлях Nrf2. Поліфеноли мають значний протизапальний ефект, інгібуючи ферменти, пов'язані із запаленням, та модулюючи передачу сигналів через NF- κ B. Поліфеноли покращують ендотеліальну функцію, знижуючи активність NADPH оксидази та індукуючи синтазу оксиду азоту, що сприяє збереженню біодоступності NO. Поліфеноли здатні впливати на епігенетичні механізми, такі як метилювання ДНК та модифікації гістонів, що може мати значний вплив на експресію генів. Поліфеноли можуть впливати на тренувальну адаптацію, активуючи ендогенні антиоксидантні системи, на відміну від традиційних антиоксидантних добавок. Поліфеноли можуть взаємодіяти з іншими біологічно активними сполуками, такими як мелатонін, посилюючи їх фармакокінетику та потенційно збільшуючи їх біодоступність. Отже, поліфеноли мають широкий спектр біологічних дій, що робить їх перспективними агентами для профілактики та лікування різних захворювань, а також для покращення загального здоров'я та довголіття.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бітюцький В.С., Цехмістренко І.С., Мельниченко Ю.О., Цехмістренко С.І. Сигнальний шлях Wnt, метаболізм Кальцію і Фосфору та регулююча роль флавоноїду кверцетину. Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень. Дніпро, 2023. С. 97–100.
2. Екологічні біотехнології “зеленого” синтезу наночастинок металів, оксидів металів, металоїдів та їх використання: наукова монографія / С.І. Цехмістренко та ін. Біла Церква. 2022. 270 с.
3. Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Цехмістренко О.С. Фізіологічна роль флавоноїдів та їх практичне використання. Інноваційні технології

в агрономії, землеустрої, електроенергетиці, лісовому та садово-парковому господарстві: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Біла Церква, 2023. С. 67–69.

4. (–)-Epicatechin rich cocoa mediated modulation of oxidative stress regulators in skeletal muscle of heart failure and type 2 diabetes patients / I. Ramirez-Sanchez et al. *International journal of cardiology*. 2013. Vol. 168(4). P. 3982–3990. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.089

5. [43] Role of flavonoids and iron chelation in antioxidant action / I. Morel et al. *Methods in enzymology*. Academic Press. 1994. Vol. 234. P. 437–443. DOI: 10.1016/0076-6879(94)34114-1

6. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements / K. Itoh et al. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997. Vol. 236(2). P. 313–322. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6943

7. Anthocyanins and flavanones are more bioavailable than previously perceived: A review of recent evidence / C.D. Kay et al. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2017. Vol. 8(1). P. 155–180. DOI: 10.1146/annurev-food-030216-025636

8. Bioactivities and mechanisms of dietary proanthocyanidins on blood pressure lowering: A critical review of in vivo and clinical studies / W. Fan et al. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2024. Vol. 64(11). P. 3522–3538. DOI: 10.1080/10408398.2022.2132375

9. Bionanotechnological strategies for the synthesis of quercetin conjugates with selenium nanoparticles for their targeting of the Wnt/Ca²⁺ signaling pathway / V. Bityutsky et al. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: зб-к наук. праць. Біла Церква: БНАУ, 2023. № 2(182). С. 100–107. DOI: 10.33245/2310-9289-2023-182-2-100-107*

10. Bionanotechnologies: synthesis of metals'nanoparticles with using plants and their applications in the food industry: A review. / S. Tsekhmistenko et al. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 2021. Vol. 10(6). e1513. DOI: 10.15414/jmbfs.1513

11. Birringer M. Hormetics: dietary triggers of an adaptive stress response. *Pharmaceutical research*. 2011. Vol. 28. P. 2680–2694. DOI: 10.1007/s11095-011-0551-1

12. Bors W., Michel C., Stettmaier K. Structure-activity relationships governing antioxidant capacities of plant polyphenols. *Methods in enzymology*. Academic Press. 2001. Vol. 335. P. 166–180. DOI: 10.1016/S0076-6879(01)35241-2

13. Bowtell J., Kelly V. Fruit-derived polyphenol supplementation for athlete recovery and performance. *Sports Medicine*. 2019. Vol. 49(Suppl 1). P. 3–23. DOI: 10.1007/s40279-018-0998-x

14. Chakrabarti S.K., Chattopadhyay D. Expanding Role of Epigenetics in Human Health and Disease. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*. 2024. Vol. 9(3). P. 221–235. DOI: 10.14218/ERHM.2023.00086

15. Clifford M.N. Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta medica*. 2004. Vol. 70(12). P. 1103–1114. DOI: 10.1055/s-2004-835835

16. Coffee-derived phenolic compounds activate Nrf2 antioxidant pathway in I/R injury in vitro model: A nutritional approach preventing age related-damages / E. Lonati et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(3). 1049 p. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/3/1049#>

17. Crozier A., Del Rio D., Clifford M.N. Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Molecular aspects of medicine*. 2010. Vol. 31(6). P. 446–467. DOI: 10.1016/j.mam.2010.09.007

18. Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia / J. Yu et al. *PloS one*. 2013. Vol. 8(2). e55934. DOI: 10.1371/journal.pone.0055934

19. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase / A.J. Day et al. *FEBS letters*. 2000. Vol. 468(2–3). P. 166–170. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01211-4

20. Dietary polyphenols and chromatin remodeling / G.L. Russo et al. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017. Vol. 57(12). P. 2589–2599. DOI: 10.1080/10408398.2015.1062353

21. Effects of food processing on polyphenol contents: A systematic analysis using Phenol Explorer data / J.A. Rothwell et al. *Molecular nutrition & food research*. 2015. Vol. 59(1). P. 160–170. DOI: 10.1002/mnfr.201400494

22. El-Hadary A.A.R.E., Sulieman A.M., El-Shorbagy G.A. Comparative the antioxidants characteristics of orange and potato peels extracts under differences in pressure and conventional extractions. 2022. P. 159–174. DOI: 10.34302/crpjfst/2022.14.1.13

23. Environmental growing conditions in five production systems induce stress response and affect chemical composition of cocoa (*Theobroma cacao* L.) beans / W. Niether et al. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2017. Vol. 65(47). P. 10165–10173. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b04490

24. Epigenetics and oxidative stress in aging / A. Guillaumet-Adkins et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Vol. 1. 9175806. DOI: 10.1155/2017/9175806

25. Estrogen receptor alpha as a key target of red wine polyphenols action on the endothelium / M. Chalopin et al. *PloS one*. 2010. Vol. 5(1). e8554. DOI: 10.1371/journal.pone.0008554

26. Flavonoids as an effective sensitizer for anti-cancer therapy: Insights into multi-faceted mechanisms and applicability towards individualized patient profiles / A. Liskova et al. *Epma Journal*. 2021. Vol. 12(2). P. 155–176. DOI: 10.1007/s13167-021-00242-5

27. Forman H.J., Davies K.J.A., Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free

radical scavenging in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014. Vol. 66. P. 24–35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.045

28. Hidalgo M., Sánchez-Moreno C., de Pascual-Teresa S. Flavonoid–flavonoid interaction and its effect on their antioxidant activity. *Food chemistry*. 2010. Vol. 121(3). P. 691–696. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.12.097

29. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? / P.A. Kroon et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2004. Vol. 80(1). P. 15–21. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.15

30. Inhibitory effects of wild blueberry anthocyanins and other flavonoids on biomarkers of acute and chronic inflammation in vitro / D. Esposito et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014. Vol. 62(29). P. 7022–7028. DOI: 10.1021/jf4051599

31. Intake and time dependence of blueberry flavonoid-induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity / A. Rodriguez-Mateos et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2013. Vol. 98(5). P. 1179–1191. DOI: 10.3945/ajcn.113.066639

32. Jana S., Rastogi H. Effects of caffeic acid and quercetin on in vitro permeability, metabolism and in vivo pharmacokinetics of melatonin in rats: potential for herb-drug interaction. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 2017. Vol. 42. P. 781–791. DOI: 10.1007/s13318-016-0393-7

33. Liang S., Tian X., Wang C. Nanozymes in the treatment of diseases caused by excessive reactive oxygen specie. *Journal of Inflammation Research*. 2022. P. 6307–6328. DOI: 10.2147/JIR.S383239

34. Lotito S.B., Frei B. The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to the metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004. Vol. 37(2). P. 251–258. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.019

35. Maraldi T. Natural compounds as modulators of NADPH oxidases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013. Vol. 2013(1). P. 271602. DOI: 10.1155/2013/271602

36. Merry T.L., Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *The Journal of physiology*. 2016. Vol. 594(18). P. 5135–5147. DOI: 10.1113/JP270654

37. Nani A., Tehami W. Targeting inflammasome pathway by polyphenols as a strategy for pancreatitis, gastrointestinal and liver diseases management: an updated review. *Frontiers in Nutrition*. 2023. Vol. 10. P. 1157572. DOI: 10.3389/fnut.2023.1157572

38. Natural antioxidants for neuroinflammatory disorders and possible involvement of Nrf2 pathway: A review / S. Singh et al. *Heliyon*. 2021. Vol. 7(2). URL: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

39. New developments in AMPK and mTORC1 cross-talk / W.J. Smiles et al. *Essays in Biochemistry*. 2024. Vol. 68(3). P. 321–336. DOI: 10.1042/EBC20240007

40. Oracz J., Zyzelewicz D., Nebesny E. The content of polyphenolic compounds in cocoa beans (*Theobroma cacao* L.), depending on variety, growing region, and processing operations: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2015. Vol. 55(9). P. 1176–1192. DOI: 10.1080/10408398.2012.686934

41. Peluso I., Raguzzini A., Serafini M. Effect of flavonoids on circulating levels of TNF α and IL6 in humans: a systematic review and metaanalysis. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013. Vol. 57(5). P. 784–801. DOI: 10.1002/mnfr.201200721

42. Pinheiro R.G.R., Pinheiro M., Neves A.R. Nanotechnology innovations to enhance the therapeutic efficacy of quercetin. *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11(10). P. 2658 p. URL: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/10/2658#>

43. Polyphenolics from acai (*Euterpe oleracea* Mart.) and red muscadine grape (*Vitis rotundifolia*) protect human umbilical vascular Endothelial cells (HUVEC) from glucose- and lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation and target microRNA-126 / G.D. Noratto et al. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011. Vol. 59(14). P. 7999–8012. DOI: 10.1021/jf201056x

44. Polyphenols and human health: The role of bioavailability / C.Di Lorenzo et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13(1). P. 273 p. DOI: 10.3390/nu13010273

45. Polyphenols as NLRP3 inflammasome modulators in cardiometabolic diseases: a review of in vivo studies / M. Villalva et al. *Food & Function*. 2023. Vol. 14(21). P. 9534–9553. DOI: 10.1039/D3FO03015F

46. Polyphenols: Immunonutrients tipping the balance of immunometabolism in chronic diseases / C. Ferreira et al. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1360065. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1360065

47. Pon Matheswari P., Jenit Sharmila G., Murugan C. Green synthesis of selenium nanoparticles using *Delonix regia* and *Nerium oleander* flower extract and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*. 2024. Vol. 54(5). P. 488–499. DOI: 10.1080/24701556.2021.2025099

48. Quercetin regulates calcium and phosphorus metabolism through the Wnt signaling pathway in broilers / B. Wang et al. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022. Vol. 8. P. 786519. DOI: 10.3389/fvets.2021.786519

49. Ren Q., Sun S., Zhang X.D. Redox-active nanoparticles for inflammatory bowel disease. *Nano Research*. 2021. Vol. 14. P. 2535–2557. DOI: 10.1007/s12274-021-3303-5

50. Sanchez-Garrido J., Shenoy A.R. Regulation and repurposing of nutrient sensing and autophagy in innate immunity. *Autophagy*. 2021. Vol. 17(7). P. 1571–1591. DOI: 10.1080/15548627.2020.1783119

51. Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids / M.A. Moroney et al. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1988. Vol. 40(11). P. 787–792. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb05173.x

52. Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *The Journal of nutrition*. 2007. Vol. 137(6). P. 1493–1495. DOI: 10.1093/jn/137.6.1493

53. Synthesis of functionalized selenium nanoparticles with the participation of flavonoids / A. Demchenko et al. International Science Group. ISG-KONF. COM. Tokyo, Japan, 2022. P. 29–35. DOI: 10.46299/ISG.2022.1.17

54. Synthesis of quercetin-functionalized silver nanoparticles by rapid one-pot approach / S. Pandian et al. *BioTechnologia*. 2021. Vol. 102(1). P. 75–84. DOI: 10.5114/bta.2021.103764

55. Tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines / M.Z. Fang et al. *Cancer research*. 2003. Vol. 63(22). P. 7563–7570.

56. The complexity of the Nrf2 pathway: beyond the antioxidant response / Y. Huang et al. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2015. Vol. 26(12). P. 1401–1413. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.001

57. The Epigenetic Link between Polyphenols, Aging and Age-Related Diseases / I. Arora et al. *Genes (Basel)*. 2020. 11. 1094. DOI: 10.3390/genes11091094

58. Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development / C.R. Ferraz et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25(3). 762 p. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/3/762#>

REFERENCES

1. Bitiutskyi, V.S., Tsekhmistrenko, I.S., Melnychenko, Yu.O., Tsekhmistrenko, S.I. (2023). Syhnalnyi shliakh Wnt, metabolizm Kaltsiu i Fosforu ta rehuliuucha rol flavonoidu kvertsetynu [Wnt signaling pathway, calcium and phosphorus metabolism and the regulatory role of the flavonoid quercetin]. *Tekhnolohii, instrumenty ta stratehii realizatsii naukovykh doslidzhen [Technologies, tools and strategies for implementing scientific research]*. Dnipro, pp. 97–100.

2. Tsekhmistrenko, S.I., Bitiutskyi, V.S., Tsekhmistrenko, O.S., Demchenko, O.A., Tymoshok, N.O., Melnychenko, O.M. (2022). Ekolohichni biotekhnolohii “zelenoho” syntezy nanochastynok metaliv, oksydiv metaliv, metaloidiv ta yikh vykorystannia: naukova monohrafiia [Environmental biotechnology of “green” synthesis of metal nanoparticles, metal oxides, metalloids and their use]. *Bila Tserkva*, 270 p.

3. Tsekhmistrenko, S.I., Bitiutskyi, V.S., Tsekhmistrenko, O.S. (2023). Fiziolohichna rol flavonoidiv ta yikh praktychne vykorystannia. Innovatsiini tekhnolohii v ahronomii, zemleustroi, elektroenerhetytsi, lisovomu ta sadovo-parkovomu hospodarstvi: materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii [Physiological role of flavonoids and their practical use. Innovative technologies in agronomy, land management, power engineering, forestry and horticulture: materials of the international scientific and practical conference]. *Bila Tserkva*, pp. 67–69.

4. Ramirez-Sanchez, I., Taub, P.R., Ciaraldi, T.P., Nogueira, L., Coe, T., Perkins, G., Villarreal, F. (2013). (–)-Epicatechin rich cocoa mediated modulation of oxidative stress regulators in skeletal muscle of heart failure and type 2 diabetes patients. *International journal of cardiology*. Vol. 168(4), pp. 3982–3990. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.089

5. Morel, I., Lescoat, G., Cillard, P., Cillard, J. (1994). [43] Role of flavonoids and iron chelation in antioxidant action. In *Methods in enzymology*. Academic Press. Vol. 234, pp. 437–443. DOI: 10.1016/0076-6879(94)34114-1

6. Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., Katoh, Y., Nabeshima, Y.I. (1997). An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochemical and biophysical research communications*. Vol. 236(2), pp. 313–322. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6943

7. Kay, C.D., Pereira-Caro, G., Ludwig, I.A., Clifford, M.N., Crozier, A. (2017). Anthocyanins and flavanones are more bioavailable than previously perceived: A review of recent evidence. *Annual Review of Food Science and Technology*. Vol. 8(1), pp. 155–180. DOI: 10.1146/annurev-food-030216-025636

8. Fan, W., Zong, H., Zhao, T., Deng, J., Yang, H. (2024). Bioactivities and mechanisms of dietary proanthocyanidins on blood pressure lowering: A critical review of in vivo and clinical studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Vol. 64(11), pp. 3522–3538. DOI: 10.1080/10408398.2022.2132375

9. Bityutsky, V., Tsekhmistrenko, S., Demchenko, O., Tsekhmistrenko, O., Melnychenko, Yu., Kharchyshyn, V. (2023). Bionanotechnological strategies for the synthesis of quercetin conjugates with selenium nanoparticles for their targeting of the Wnt/Ca²⁺ signaling pathway. «Animal Husbandry Products Production and Processing». no. 2 (182), pp. 100–107. DOI: 10.33245/2310-9289-2023-182-2-100-107

10. Tsekhmistrenko, S., Bityutsky, V., Tsekhmistrenko, O., Merzlo, S., Tymoshok, N., Melnychenko, A., Yakymenko, I. (2021). Bionanotechnologies: synthesis of metals’ nanoparticles with using plants and their applications in the food industry: A review. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. Vol. 10(6), e1513. DOI: 10.15414/jmbfs.1513

11. Birringer, M. (2011). Hormetics: dietary triggers of an adaptive stress response. *Pharmaceutical research*. Vol. 28, pp. 2680–2694. DOI: 10.1007/s11095-011-0551-1

12. Bors, W., Michel, C., Stettmaier, K. (2001). Structure-activity relationships governing antioxidant capacities of plant polyphenols. In *Methods in enzymology*. Academic Press. Vol. 335, pp. 166–180. DOI: 10.1016/S0076-6879(01)35241-2

13. Bowtell, J., Kelly, V. (2019). Fruit-derived polyphenol supplementation for athlete recovery and performance. *Sports Medicine*. Vol. 49 (Suppl 1), pp. 3–23. DOI: 10.1007/s40279-018-0998-x

14. Chakrabarti, S.K., Chattopadhyay, D. (2024). Expanding Role of Epigenetics in Human

Health and Disease. Exploratory Research and Hypothesis in Medicine. Vol. 9(3), pp. 221–235. DOI: 10.14218/ERHM.2023.00086

15. Clifford, M.N. (2004). Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta medica*. Vol. 70(12), pp. 1103–1114. DOI: 10.1055/s-2004-835835

16. Lonati, E., Carrozzini, T., Bruni, I., Mena, P., Botto, L., Cazzaniga, E., Bulbarelli, A. (2022). Coffee-derived phenolic compounds activate Nrf2 antioxidant pathway in I/R injury in vitro model: A nutritional approach preventing age related-damages. *Molecules*. Vol. 27(3), 1049 p. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/3/1049#>

17. Crozier, A., Del Rio, D., Clifford, M.N. (2010). Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Molecular aspects of medicine*. Vol. 31, no. 6, pp. 446–467. DOI: 10.1016/j.mam.2010.09.007

18. Yu, J., Peng, Y., Wu, L.C., Xie, Z., Deng, Y., Hughes, T., Liu, Z. (2013). Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia. *PloS one*. Vol. 8(2), e55934. DOI: 10.1371/journal.pone.0055934

19. Day, A.J., Cañada, F.J., Díaz, J.C., Kroon, P.A., Mclauchlan, R., Faulds, C.B., Williamson, G. (2000). Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS letters*. Vol. 468(2–3), pp. 166–170. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01211-4

20. Russo, G.L., Vastolo, V., Ciccarelli, M., Albano, L., Macchia, P.E., Ungaro, P. (2017). Dietary polyphenols and chromatin remodeling. *Critical reviews in food science and nutrition*. Vol. 57(12), pp. 2589–2599. DOI: 10.1080/10408398.2015.1062353

21. Rothwell, J.A., Medina, Remón, A., Pérez, Jiménez, J., Neveu, V., Knaze, V., Slimani, N., Scalbert, A. (2015). Effects of food processing on polyphenol contents: A systematic analysis using Phenol Explorer data. *Molecular nutrition & food research*. Vol. 59(1), pp. 160–170. DOI: 10.1002/mnfr.201400494

22. El-Hadary, A.A.R., Sulieman, A.M., El-Shorbagy, G.A. (2022). Comparative the antioxidants characteristics of orange and potato peels extracts under differences in pressure and conventional extractions. pp. 159–174. DOI: 10.34302/crp-jfst/2022.14.1.13

23. Niether, W., Smit, I., Armengot, L., Schneider, M., Gerold, G., Pawelzik, E. (2017). Environmental growing conditions in five production systems induce stress response and affect chemical composition of cocoa (*Theobroma cacao* L.) beans. *Journal of agricultural and food chemistry*. Vol. 65(47), pp. 10165–10173. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b04490

24. Guillaumet-Adkins, A., Yañez, Y., Peris-Díaz, M.D., Calabria, I., Palanca-Ballester, C., Sandoval, J. (2017). Epigenetics and oxidative stress in aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*. Vol. 1, 9175806. DOI: 10.1155/2017/9175806

25. Chalopin, M., Tesse, A., Martínez, M. C., Rognan, D., Arnal, J.F., Andriantsitohaina, R. (2010). Estrogen receptor alpha as a key target of red wine

polyphenols action on the endothelium. *PloS one*. Vol. 5(1), e8554. DOI: 10.1371/journal.pone.0008554

26. Liskova, A., Samec, M., Koklesova, L., Brockmueller, A., Zhai, K., Abdellatif, B., Kubatka, P. (2021). Flavonoids as an effective sensitizer for anti-cancer therapy: Insights into multi-faceted mechanisms and applicability towards individualized patient profiles. *Epma Journal*. Vol. 12(2), pp. 155–176. DOI: 10.1007/s13167-021-00242-5

27. Forman, H.J., Davies, K.J., Ursini, F. (2014). How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. Vol. 66, pp. 24–35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.045

28. Hidalgo, M., Sánchez-Moreno, C., de Pascual-Teresa, S. (2010). Flavonoid–flavonoid interaction and its effect on their antioxidant activity. *Food chemistry*. Vol. 121(3), pp. 691–696. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.12.097

29. Kroon, P.A., Clifford, M.N., Crozier, A., Day, A.J., Donovan, J.L., Manach, C., Williamson, G. (2004). How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? *The American journal of clinical nutrition*. Vol. 80(1), pp. 15–21. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.15

30. Esposito, D., Chen, A., Grace, M.H., Komarnytsky, S., Lila, M.A. (2014). Inhibitory effects of wild blueberry anthocyanins and other flavonoids on biomarkers of acute and chronic inflammation in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 62(29), pp. 7022–7028. DOI: 10.1021/jf4051599

31. Rodriguez-Mateos, A., Rendeiro, C., Bergillos-Meca, T., Tabatabaee, S., George, T.W., Heiss, C., Spencer, J.P. (2013). Intake and time dependence of blueberry flavonoid–induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity. *The American journal of clinical nutrition*. Vol. 98(5), pp. 1179–1191. DOI: 10.3945/ajcn.113.066639

32. Jana, S., Rastogi, H. (2017). Effects of caffeic acid and quercetin on in vitro permeability, metabolism and in vivo pharmacokinetics of melatonin in rats: potential for herb-drug interaction. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. Vol. 42, pp. 781–791. DOI: 10.1007/s13318-016-0393-7

33. Liang, S., Tian, X., Wang, C. (2022). Nanozymes in the Treatment of Diseases Caused by Excessive Reactive Oxygen Species. *Journal of Inflammation Research*. pp. 6307–6328. DOI: 10.2147/JIR.S383239

34. Lotito, S.B., Frei, B. (2004). The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to the metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*. Vol. 37(2), pp. 251–258. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.019

35. Maraldi, T. (2013). Natural compounds as modulators of NADPH oxidases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. Vol. 2013(1), 271602. DOI: 10.1155/2013/271602

36. Merry, T.L., Ristow, M. (2016). Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *The Journal of physiology*. Vol. 594(18), pp. 5135–5147. DOI: 10.1113/JP270654
37. Nani, A., Tehami, W. (2023). Targeting inflammasome pathway by polyphenols as a strategy for pancreatitis, gastrointestinal and liver diseases management: an updated review. *Frontiers in Nutrition*. Vol. 10, 1157572. DOI: 10.3389/fnut.2023.1157572
38. Singh S., Nagalakshmi D., Sharma K.K., Ravichandiran V. (2021). Natural antioxidants for neuroinflammatory disorders and possible involvement of Nrf2 pathway: *Heliyon*. Vol. 7(2), e06216. Available at: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
39. Smiles, W.J., Ovens, A.J., Kemp, B.E., Galic, S., Petersen, J., Oakhill, J. S. (2024). New developments in AMPK and mTORC1 cross-talk. *Essays in Biochemistry*. Vol. 68(3), pp. 321–336. DOI: 10.1042/EBC20240007
40. Oracz, J., Zyzelewicz, D., Nebesny, E. (2015). The content of polyphenolic compounds in cocoa beans (*Theobroma cacao* L.), depending on variety, growing region, and processing operations: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. Vol. 55(9), pp. 1176–1192. DOI: 10.1080/10408398.2012.686934
41. Peluso, I., Raguzzini, A., Serafini, M. (2013). Effect of flavonoids on circulating levels of TNF α and IL6 in humans: a systematic review and metaanalysis. *Molecular Nutrition & Food Research*. Vol. 57(5), pp. 784–801. DOI: 10.1002/mnfr.201200721
42. Pinheiro, R.G., Pinheiro, M., Neves, A.R. (2021). Nanotechnology innovations to enhance the therapeutic efficacy of quercetin. *Nanomaterials*. Vol. 11(10), 2658. Available at: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/10/2658#>
43. Noratto, G.D., Angel-Morales, G., Talcott, S.T., Mertens-Talcott, S.U. (2011). Polyphenolics from acai (*Euterpe oleracea* Mart.) and red muscadine grape (*Vitis rotundifolia*) protect human umbilical vascular Endothelial cells (HUVEC) from glucose-and lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation and target microRNA-126. *Journal of agricultural and food chemistry*. Vol. 59(14), pp. 7999–8012. DOI: 10.1021/jf201056x
44. Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., Restani, P. (2021). Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*. Vol. 13(1), 273 p. DOI: 10.3390/nu13010273
45. Villalva, M., Martínez-García, J.J., Jaime, L., Santoyo, S., Pelegrín, P., Pérez-Jiménez, J. (2023). Polyphenols as NLRP3 inflammasome modulators in cardiometabolic diseases: a review of in vivo studies. *Food & Function*. Vol. 14(21), pp. 9534–9553. DOI: 10.1039/D3FO03015F
46. Ferreira, C., Vieira, P., Sá, H., Malva, J., Castelo-Branco, M., Reis, F., Viana, S. (2024). Polyphenols: Immunonutrients tipping the balance of immunometabolism in chronic diseases. *Frontiers in Immunology*. Vol. 15, 1360065. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1360065
47. Pon Matheswari, P., Jenit Sharmila, G., Murugan, C. (2024). Green synthesis of selenium nanoparticles using *Delonix regia* and *Nerium oleander* flower extract and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*. Vol. 54(5), pp. 488–499. DOI: 10.1080/24701556.2021.2025099
48. Wang, B., Wang, S., Ding, M., Lu, H., Wu, H., Li, Y. (2022). Quercetin regulates calcium and phosphorus metabolism through the Wnt signaling pathway in broilers. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol. 8, 786519. DOI: 10.3389/fvets.2021.786519
49. Ren, Q., Sun, S., Zhang, X.D. (2021). Redox-active nanoparticles for inflammatory bowel disease. *Nano Research*. Vol. 14(8), pp. 2535–2557. DOI: 10.1007/s12274-021-3303-5
50. Sanchez-Garrido, J., Shenoy, A.R. (2021). Regulation and repurposing of nutrient sensing and autophagy in innate immunity. *Autophagy*. Vol. 17(7), pp. 1571–1591. DOI: 10.1080/15548627.2020.1783119
51. Moroney, M.A., Alcaraz, M.J., Forder, R.A., Carey, F., Hoult, J.R.S. (1988). Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 40(11), pp. 787–792. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb05173.x
52. Sies, H. (2007). Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *The Journal of nutrition*. Vol. 137(6), pp. 1493–1495. DOI: 10.1093/jn/137.6.1493
53. Demchenko, A., Bityutskii, V., Tsekhmistrenko, S., Tsekhmistrenko, O., Kharchyshyn, V. (2022). Synthesis of functionalized selenium nanoparticles with the participation of flavonoids. *International Science Group. ISG-KONF. Tokyo, Japan*, pp. 29–35. DOI: 10.46299/ISG.2022.1.17
54. Pandian, S., Kunjiappan, S., Ravishankar, V., Sundarapandian, V. (2021). Synthesis of quercetin functionalized silver nanoparticles by rapid one-pot approach. *BioTechnologia*. Vol. 102(1), pp. 75–84. DOI: 10.5114/bta.2021.103764
55. Fang, M.Z., Wang, Y., Ai, N., Hou, Z., Sun, Y., Lu, H., Yang, C.S. (2003). Tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer research*. Vol. 63(22), pp. 7563–7570.
56. Huang, Y., Li, W., Su, Z.Y., Kong, A.N.T. (2015). The complexity of the Nrf2 pathway: beyond the antioxidant response. *The Journal of nutritional biochemistry*. Vol. 26(12), pp. 1401–1413. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.001
57. Arora, I., Sharma, M., Sun, L.Y., Tollefsbol, T.O. (2020). The Epigenetic Link between Polyphenols, Aging and Age-Related Diseases. *Genes (Basel)*. no. 11, 1094. DOI: 10.3390/genes11091094
58. Ferraz, C.R., Carvalho, T.T., Manchope, M.F., Artero, N.A., Rasquel-Oliveira, F.S., Fattori, V., Verri, Jr W.A. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development. *Molecules*. Vol. 25(3), 762 p. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/3/762#>

Bionanotechnological innovations to improve the bioavailability of flavonoid polyphenols: a review**Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Polishchuk V., Melnychenko Yu., Polishchuk S.**

The study is devoted to a comprehensive analysis of flavonoid polyphenolic compounds, which play an important role in the regulation of key biological processes in the organism. These compounds have numerous functions, including antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, and epigenetic effects. Due to their ability to interact with a variety of biomolecules, polyphenols are involved in the modulation of signaling, which helps to reduce oxidative stress and improve cellular homeostasis. However, their use is limited by low bioavailability caused by complex metabolic processes and insufficient stability during transportation and storage.

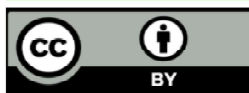
The bionanotechnological approaches aimed at optimizing the delivery and efficacy of polyphenols are considered. Innovative nanoparticle-based systems that improve the stability and absorption of these compounds in body tissues have been an-

alyzed. Flavonoid-modified nanoparticles provide targeted action and prolonged release of bioactive substances.

The study focuses on the effect of polyphenols on the regulation of Nrf2, AMPK and mTOR signaling pathways responsible for adaptation to oxidative stress, metabolic balance and immune system support. Their role in modulating epigenetic processes, such as DNA methylation and histone modification, is also considered, which is important for the long-term regulation of genetic activity and adaptive responses of the body.

The results of the study indicate a significant potential of nanotechnology using to increase the bioavailability of polyphenols. The development of nanoforms for the delivery of phytonutrients contributes to the creation of functional foods and medicines. The use of nanoparticles can also reduce side effects and increase the bioefficiency of active components.

Key words: polyphenols, antioxidant properties, anti-inflammatory properties, endothelial function, Nrf2 pathway, gut microbiota, absorption, metabolism, epigenetic changes, cyclooxygenase.



Copyright: Бітюцький В.С. та ін. © This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**ORCID iD:**

Бітюцький В.С.
Цехмістренко С.І.
Поліщук В.М.
Мельниченко Ю.О.
Поліщук С.А.

<https://orcid.org/0000-0002-2699-3974>
<https://orcid.org/0000-0002-7813-6798>
<https://orcid.org/0000-0002-0602-6100>
<https://orcid.org/0000-0002-1324-0762>
<https://orcid.org/0000-0001-6716-848X>