

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

ÚSTAV PŘÍRODNÍCH LÉČIV



Přírodní látky s duálním protizánětlivým a antibakteriálním účinkem

Diplomová práce

Brno 2017

Autor:

Vladimír Földi

Vedoucí diplomové práce:

PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.

Abstrakt:

Velké množství zánětlivých a bakteriálních onemocnění je běžnou součástí stárnoucích populací po celém světě. Protizánětlivá a antibakteriální léčiva používaná v praxi mají hodně nežádoucích účinků a jsou drahá; alternativu k nim tvoří přírodní látky a tradiční lidové medicíny, které jsou zdrojem bioaktivních molekul pro léčbu zánětlivých a bakteriálních onemocnění. Tato práce se zabývá, látkami, získanými z rostlin a mořských produktů, s duální protizánětlivou a antibakteriální aktivitou. Látky popsané v této práci patří k různým chemickým třídám jako jsou alkaloidy, flavonoidy, terpenoidy nebo mastné kyseliny. Na závěr jsou v práci zmíněny také látky pouze s jednou aktivitou, u kterých je potřeba formou výzkumu zjistit, jestli jde o potenciální duální inhibitory protizánětlivých a antibakteriálních aktivit.

Klíčová slova:

Přírodní látky, protizánětlivá aktivita, antibakteriální aktivita, alkaloidy, terpenoidy, polyfenolické látky

Abstract:

Many of the inflammatory and bacterial diseases are common in aging societies around the world. Anti-inflammatory and antibacterial drugs used in clinical practise have a lot of side effects and are relatively expensive; there is an alternative in the form of natural compounds and folk medicine, which offers many bioactive compounds for the treatment of both inflammatory and bacterial diseases. This work deals with natural constituents derived from plants or marine products and their dual anti-inflammatory and antibacterial activity. Constituents described in this work belong to different chemical classes such as alkaloids, flavonoids, terpenoids or fatty acids. In addition constituents with only one potent activity are mentioned; there is need for clinical research to decide if they really have potent dual anti-inflammatory and antibacterial activity.

Key words:

Natural compounds, anti-inflammatory activity, antibacterial activity, alkaloids, terpenoids, polyphenolic compounds

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury.

V Brně

.....

Touto cestou bych chtěl poděkovat PharmDr. Alici Sychrové, PhD. za poskytnutí odborných konzultací a rad, ochotu, přátelský přístup a hlavně trpělivost při zpracování mé diplomové práce.

OBSAH

1	ÚVOD	1
2	PROTIZÁNĚTLIVÝ ÚČINEK	2
2.1	ALKALOIDY	4
2.2	MASTNÉ KYSELINY	12
2.3	STEROIDY	13
2.4	TERPENOIDY A ETHERICKÉ OLEJE.....	14
2.5	FLAVONOIDY.....	20
2.6	LIGNANY.....	25
2.7	FLUOROGLUCINOLY	26
2.8	CHINONY	27
2.9	FENYLPROPANOIDY	28
2.10	STILBENY	30
2.11	MOŘSKÉ PŘÍRODNÍ PRODUKTY	32
2.12	LÁTKY RŮZNÉ STRUKTURY.....	33
3	ANTIBAKTERIÁLNÍ ÚČINEK	35
3.1	ALKALOIDY	36
3.2	MASTNÉ KYSELINY	42
3.3	TERPENOIDY A ETHERICKÉ OLEJE.....	44
3.4	FLAVONOIDY.....	48
3.5	LIGNANY.....	52
3.6	FLUOROGLUCINOLY	53
3.7	CHINONY	54
3.8	FENYLPROPANOIDY	55
3.9	STILBENY	56
3.10	MOŘSKÉ PŘÍRODNÍ PRODUKTY	58

3.11	LÁTKY RŮZNÉ STRUKTURY	59
4	SOUHRNNÉ TABULKY ANTIBAKTERIÁLNÍCH A PROTIZÁNĚTLIVÝCH AKTIVIT	61
4.1	Tabulka č.1 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita alkaloidů.....	61
4.2	Tabulka č.2 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita flavonoidů	65
4.3	Tabulka č.3 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita terpenoidů	67
4.4	Tabulka č.4 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita mastných kyselin a steroidů	70
4.5	Tabulka č.5 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita lignanů a fluoroglucinolů....	71
4.6	Tabulka č.6 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita chinonů a fenylypropanoidů .	72
4.7	Tabulka č.7 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita stilbenů, mořských produktů a různých struktur.....	73
5	SEZNAM CHEMICKÝCH STRUKTUR.....	76
5.1	Chemické struktury alkaloidů	76
5.2	Chemické struktury mastných kyselin a steroidů.....	81
5.3	Chemické struktury terpenoidů	83
5.4	Chemické struktury flavonoidů.....	87
5.5	Chemické struktury lignanů a fluoroglucinolů	90
5.6	Chemické struktury chinonů a fenylypropanoidů	93
5.7	Chemické struktury stilbenů, mořských produktů a látek různých struktur	94
6	ZÁVĚR.....	100
7	ZKRATKY	101
8	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	103

1 ÚVOD

Etnofarmakologové, botanici, mikrobiologové a chemici neustále hledají nové bioaktivní metabolity, ze kterých by se mohla stát potenciální léčiva pro léčbu infekčních onemocnění a zánětů. Léčivé rostliny, které mají bohatou etnobotanickou historii a jsou využívány v lidovém léčitelství, jsou hlavním cílem vědců hledajících nové bioaktivní metabolity. Protizánětlivé a antibakteriální přírodní látky mají méně nežádoucích účinků než syntetická antibiotika a protizánětlivá léčiva, používaná v praxi (nesteroidní antiflogistika, steroidy). Široká škála sekundárních metabolitů rostlin byla identifikována a osvědčila se při léčbě různých onemocnění. Kromě izolace čistých látek se velké množství studií soustředí také na zjišťování účinků rostlinných extraktů v boji proti rezistentním kmenům bakterií, které jsou v dnešní době velkým medicínským problémem. Stárnutí populace v Evropě přináší neustále se zvyšující incidenci zánětlivých onemocnění, hlavně chronických zánětů. Proto se hledají látky, které mají duální, tedy protizánětlivou i antibakteriální aktivitu a mohou tedy bojovat na obou frontách. Tato práce přináší souhrn přírodních látek, od alkaloidů po mořské produkty, s duální aktivitou a zároveň nabízí několik látek, u kterých byla zatím zjištěna pouze jedna potentní aktivita, u těchto látek je potřeba získat informace o jejich případné dualitě. [1]

2 PROTIZÁNĚTLIVÝ ÚČINEK

Zánět je velmi komplexní fyziologickou reakcí, kterou organismus udržuje homeostázu vnitřního prostředí nebo tak reaguje na jakékoliv endogenní poškození všemi prostředky akutní zánětlivé reakce, jejichž podstatou jsou molekulárně biologické děje. V současnosti je zánět definován přítomností 5 klinických příznaků, 4 z nich navrhl už před 2000 lety římský lékař Aulus Cornelius Celsus. Patří sem tumor – zvětšení objemu tkáně, calor – zvýšení teploty tkání, rubor – zčervenání zánětlivé tkáně,- způsobené zvýšením množství krve v zánětlivém ložisku, dolor – bolest,- způsobená např. hromaděním kyselých metabolických zplodin, zvýšeným osmotickým nebo onkotickým tlakem v zánětlivém ložisku; Virchow později přidal k těmto zmíněným ještě *functio laesa* – porucha funkce – ta je způsobena poškozením tkáně. [2]

Zánětlivá odpověď probíhá nejprve lokálně (dochází k aktivaci koagulačního, kininového, komplementového a fibrinolytického systému) s cílem ohraničit poškozené ložisko, odstranit původce poškození, stimulovat imunitu a nahradit poškozenou tkáň. Pokud tato reakce nestačí (t.j. původce poškození je příliš silný), nastupuje systémová odpověď – vyplavení glukokortikoidů, tachykardie, horečka. Zánětlivá reakce se ve svém důsledku snaží zastavit poškození tkáně nebo ho alespoň reparovat prostřednictvím jizvy. Pokud se to nezdaří, přechází zánět do chronického stádia, který je pro organismus nevýhodný (energetická náročnost a destrukce tkání), ale je přitom zajištěna funkčnost organismu jako celku. Tato chronicita může způsobit remodelaci lokální tkáně. Přetrvávající infekce může např. vést ke tvorbě granulomů nebo terciárních lymfoidních orgánů v místě infekce. Chronický zánět je také spojen s různými patologickými stavy – obezita může vést k zánětu, zatímco chronický zánět může zvyšovat riziko vzniku diabetu II. typu (indukcí inzulinové rezistence). [3]

Typická zánětlivá odpověď se skládá ze čtyř částí: zánětlivých induktorů, poté sensorů, které je detekují; zánětlivých mediátorů, indukovaných pomocí sensorů a nakonec tkání, které jsou narušeny zánětlivými mediátory. Např. bakteriální patogeny jsou rozpoznány pomocí buněk imunitního systému jako jsou Toll-like receptory, ty potom následně vyvolají produkci zánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1, IL-6) a chemokinů (CCL-2), stejně tak i prostaglandinů. Tyto mediátory následně působí v cílových tkáních vazodilataci nebo únik plazmy do infikovaných tkání. Neutrofilů z žírných buněk nebo z cirkulace vyhledávají a ničí

patogeny. Při této činnosti neutrofilům pomáhají také součásti plazmy – protilátky a komplement. Cytokiny TNF- α , IL-1 a IL-6 mají ve větším množství systémový efekt – působí na jaterní buňky, které produkují proteiny akutní fáze jako je C-reaktivní protein a koagulační faktory; dále také působí na mozkový endotel, který produkuje prostaglandiny – PGE2 – ten působí přímo na specifické populace neuronů v CNS – ty jsou následně zodpovědné za následující příznaky: nespavost, horečka a anorexie. Typ zánětlivé odpovědi se liší v závislosti na druhu infekce. Virové infekce indukují produkci interferonů (IFN- α , IFN- β) a aktivaci cytotoxických lymfocytů, zatímco při infekci, způsobené parazitickými červy, dochází k vylučování histaminu, IL-4, IL-5, a IL-13 žírnými buňkami a bazofily. [4]

ZÁNĚTLIVÉ MEDIÁTORY Z PLAZMY [5]

1. Bradykinin – způsobuje vazodilataci, zvyšuje vaskulární permeabilitu a indukuje bolest
2. C3 – komplementový systém, produkce C3a a C3b; C3a stimuluje vylučování histaminu = vazodilatace; C3b se váže na bakterie, funguje jako opsonin – označí infekční agens jako terč pro fagocytózu
3. Plazmin – ničí krevní sraženiny, aktivuje Hagemanův faktor (ten je důležitý pro aktivaci kininového, fibrinolytického a koagulačního systému)
4. Trombin – způsobí přeměnu fibrinogenu na fibrin – dojde tak k vytvoření krevní sraženiny, také produkuje chemokiny a NO

BUNĚČNÉ ZÁNĚTLIVÉ MEDIÁTORY [6]

1. Prostaglandiny – působí bolest, horečku a vazodilataci
2. Histamin – působí vazodilataci, zvyšuje cévní permeabilitu
3. NO – z makrofágů, endoteliálních buněk, vazodilatátor, snižuje agregaci destiček
4. TNF- α , IL-1 – způsobují horečku, zvyšují vylučování dalších cytokinů; jsou zodpovědné také za systémové účinky zánětu – snížení apetitu, zvýšená srdeční činnost
5. LTC4, LTD4 – jsou to leukotrieny, stimulují sekreci hlenu – podpora zánětlivé reakce v plicích, nosu a dalších tkáních
6. IFN γ – jeden z cytosinů; protivirové a imunoregulační účinky, uplatňuje se u chronické ho zánětu

7. Th1,Th2 — subpopulace pomocných helper TH lymfocytů CD4; Th1 lymfocyty stimulují zejm. buněčnou imunitu a produkují především IFN- γ , IL-2, IL-12; Th2 lymfocyty stimulují humorální imunitu a produkují IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Zvýšená aktivita Th2 lymfocytů se rovněž dává do souvislosti s atopií a produkcí IgE

2.1 ALKALOIDY

Alkaloidy jsou největší skupinou sekundárních metabolitů rostlin. Mají pozoruhodný rozsah farmakologických aktivit. Jsou to dusíkaté komplexní heterocyklické sloučeniny. Strukturně jde o velice rozmanitou skupinu látek, rozdělenou na pravé alkaloidy, protoalkaloidy a pseudoalkaloidy. Pravé alkaloidy a protoalkaloidy jsou odvozeny od aminokyselin, zatímco pseudoalkaloidy jsou odvozeny od prekurzorů nebo postkurzorů aminokyselin. Jsou často pro člověka toxické a mnohé mají fyziologický účinek na lidský organismus. Alkaloidy najdeme nejčastěji u kvetoucích rostlin, příkladem mohou být čeledi Papaveraceae, Fabaceae, Ranunculaceae, a Solanaceae. Nachází se také v nižších rostlinách, hmyzu, mořských organismech, mikroorganismech a u zvířat. [7]

Kolchicin je prudce jedovatý alkaloid z *Colchicum autumnale* (Colchicaceae), který se používá při léčbě zánětlivých onemocnění, včetně dny, familiární středomořské horečky (FMF) nebo chronické myeloidní leukémie. Kolchicin interferuje s tubulinem a mění jeho konformaci, která je důležitá pro jeho připojení k dalším tubulinovým monomerům a pro formování mikrotubulů. Kolchicin také díky své schopnosti destabilizovat mikrotubuly blokuje migraci neutrofilů a tím inhibuje zánět. Kolchicin tedy blokuje růst mikrotubulů, ale kromě toho také potlačuje několik genů, které kódují proteiny (PI₃K, MAPK, CDC42), které jsou důležité pro migraci polymorfonukleárních buněk; kolchicin potlačuje geny, které kódují protein kaspázu-1 (vyučování cytokinu IL-1), NO syntázu 3 (vyučování NO), nebo MX₁ (vyučování interferonů a následně také TNF- α), tyto aktivity přispívají k protizánětlivému působení kolchicinu. Kolchicin má tedy dva mechanismy účinku; první je zprostředkovan interakcí kolchicinu s tubulinem nebo celými mikrotubuly, což vede ke změně konformace a destabilizaci mikrotubulů (k tomu je potřeba nižší koncentrace 10⁻⁸ m a působení po dobu 30 až 120 min); druhý mechanismus účinku kolchicinu vyžaduje vyšší koncentraci 10 μ M a působení od 12 do 24 hod – dochází k depolymerizaci mikrotubulů, k redukci jejich

velikosti a délky (díky tomu potom dochází k výše popsaným blokacím exprese genů). Kolchicin se využívá při léčbě akutního záchvatu dny, ovlivňuje pohyblivost neutrofilů a mění distribuci adhezních molekul na povrchu endoteliálních nebo polymorfonukleárních buněk (zde stačí nižší koncentrace a kratší doba působení); u pacientů trpících FMF zabraňuje ukládání proteinu amyloidu do orgánů, hlavně do ledvin atím oddaluje možné renální selhání. [8]

Černý pepř (*P. nigrum* – Piperaceae) se běžně používá jako koření, v mnoha asijských zemích se používá také jako lék, konzervant nebo jako složka parfémů. Z extraktu *P. nigrum* byl získán **piperin**, který má hned několik fyziologických účinků, - stimuluje trávicí enzymy pankreatu, snižuje lipidovou peroxidaci a zvyšuje biodostupnost některých léků. Již dříve byla zjištěna schopnost látek z druhů rodu *Piper* inhibovat aktivitu enzymů 5-LOX a COX-1 *in vitro*. Piperin inhibuje produkci dvou prozánětlivých mediátorů IL-6 a PGE₂ v lidských synoviocytech, stimulovaných pomocí IL-1β, a zároveň potlačuje aktivitu matrix metalloproteinázy13, což je enzym, který je zodpovědný za degradaci kolagenu v kloubních chrupavkách. Protizánětlivý mechanismus účinku piperinu je založen hlavně na jeho schopnosti inhibovat několik transkripčních faktorů (NF-κB nebo ATF-2). V další studii byly potvrzeny analgetické a antiartritické účinky piperinu *in vivo*; piperin (100 mg/kg) potlačuje příznaky artritidy u myši, přičemž je jeho aktivita srovnatelná s prednisolonem (20 mg/kg). [9]

Protizánětlivé aktivity isochinolínových, diterpenových a indolových alkaloidů jsou tématem mnoha studií. **Akonitin** a další alkaloidy, získané z kořenů *Aconitum japonicum* (Ranunculaceae), inhibují zvýšenou vaskulární permeabilitu v peritoneální dutině u myši (vyvolanou kyselinou octovou) a v kůži krys (vyvolanou histaminem); dále také inhibují otoky krysích a myších tlapek (vyvolané karagenanem). Akonitin byl v těchto testech účinnější než hypakonitin a mesakonitin (orální dávky 0,2–0,5 mg/kg). Potvrzeny jsou také pozitivní účinky akonitinu u chronické hepatitidy a selhání jater. [10]

Z isochinolínových alkaloidů byl nejvíce studovanou látkou **berberin**. Berberin je přítomen v mnoha rostlinách z rodu *Berberis* a *Coptis*. Je jednou ze základních složek rostliny *Coptis chinensis* (Ranunculaceae), která se často používá v čínské medicíně na léčbu zánětlivých onemocnění (gastroenteritida) nebo bakteriálního průjmu. Berberin redukuje zánět u krys, trpících kolitidou, která u nich byla vyvolána trinitrobenzen sulfonovou kyselinou. V zánětlivé tkáni kolonu se zvyšuje množství prozánětlivého IL-8 (jeho koncentrace je zvýšena i u Crohnovy nemoci nebo ulcerózní kolitidy), přidání berberinu

v koncentraci 10^{-5} m do média s kultivovanými mukózními buňkami *in vitro* inhibovalo produkci IL-8. Inhibice produkce IL-8 v tlustém střevě pomocí berberinu tedy přispívá k zhojení tkáně. Berberin je účinný také při testech *in vivo*; u krys, které byly léčeny pomocí berberinu (15 mg/kg) po celý týden, došlo k redukci zánětu mukózní vrstvy tlustého střeva (+ znovunabytí původní tělesné hmotnosti, snížení makroskopického poškození střeva, snížení tloušťky a hmotnosti střeva, redukce vředů, snížení aktivity myeloperoxidázy - enzym, který najdeme v granulách neutrofilů, je indikátorem zánětu). Berberin navíc ještě snižuje transport iontů v epitelárních buňkách střeva a snižuje střevní permeabilitu (při zánětu střeva je permeabilita zvýšena a dochází ke změnám v transportu iontů a vody = průjmy). [11]

NF- κ B se v inaktivním stavu nachází v cytoplazmě jako heterotrimer, který se skládá ze tří podjednotek p50, p65 a I κ B. Při jeho aktivaci dochází k fosforylaci a degradaci I κ B, nukleární translokaci p65 a jeho vazbě k DNA, což spustí genovou transkripci. Většina karcinogenů a prozánětlivých látek (cigaretový kouř, forbol ester, okadaiová kyselina, TNF- α) aktivuje NF- κ B ; NF- κ B také reguluje expresi genů, jejichž produkty jsou zapojeny do tumorigeneze (cytokiny, COX-2, chemokiny, matrix metalloproteináza 9). Berberin inhibuje aktivaci NF- κ B díky blokaci I κ B kinázy (10–50 μ mol/l). Díky regulaci NF- κ B inhibuje berberin také expresi COX-2, iNOS nebo TNF- α , což jsou všechno proteiny zapojené do zánětlivých a karcinogenních procesů. [12]

Další izochinolinové alkaloidy jako **berbamin**, **palmatin** a **columbamin** se nachází společně s berberinem v kůře a kořenech zástupců rodu *Berberis*. Všechny tři alkaloidy aktivně inhibují otok myších tlapek vyvolaný serotoninem, při orálním i topickém podání; přičemž konzistentnějších výsledků bylo dosaženo při topickém podání drog (zřejmě kvůli lipofilní povaze alkaloidů). Také inhibují zvýšenou vaskulární permeabilitu, vyvolanou kyselinou octovou, *in vivo* v závislosti na dávce. V obou testech měly berbamin a palmatin vyšší aktivitu než columbamin (20 mg/kg). Kromě protizánětlivé aktivity mají všechny tři látky také analgetické a antipyretické účinky. [13]

Chinolizidinové alkaloidy **matrin** a **oxymatrin**, izolované z čínské rostliny *Sophora subprostrata* (Fabaceae), se používají jako antipyretika, antidota a analgetika. Matrin značně inhibuje COX-1 ($IC_{50} = 31,3 \mu$ M, na aktivitu COX-2 působí méně (188,5 μ M); oxymatrin inhibuje aktivitu COX-1,-2 mnohem méně ($IC_{50} = 197,8$ a $385,1 \mu$ M). [14]

Symptomy i střevní histopatologie kolitidy krys, která u nich byla uměle vyvolána sodnou solí sulfát dextranu, připomínají lidskou ulcerózní kolitidu nejvíce ze všech chemicky

vyvolaných zánětů. Oxymatrin (63 mg/kg), v této studii získaný z kořene *Sophora flavescens* (Fabaceae), blokuje aktivaci NF- κ B (NF- κ B aktivuje adhezni molekulu ICAM-1 a celou řadu prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNF- α) a tím inhibuje střevní zánět a jeho symptomy – průjem a krev ve stolici. [15]

Mořské přírodní produkty jsou zdrojem pro objevování nových chemických a farmakologických produktů. Bisindolový alkaloid **caulerpin**, izolovaný z lipoidního extraktu řasy *Caulerpa racemosa* (Caulerpaceae), inhibuje otok uší u myši, který byl vyvolán působením kapsaicinu, (kapsaicin aktivuje receptor TRPV1 - ten je aktivován také teplem nebo leukotrieny) po orálním podání v koncentraci 100 μ mol/kg. Caulerpin také inhibuje migraci leukocytů v peritoneální dutině u peritonitidy, vyvolané uměle karagenanem. U caulerpinu byly prokázány i antinociceptivní, insekticidní, antioxidační a tumor inhibující účinky; jeho indolový kruh je klíčový pro jeho protizánětlivou aktivitu. [16]

Amidový alkaloid **riparin II** (N-(2-hydroxybenzoyl) tyramin), byl izolován z nezralého plodu *Aniba riparia* (Lauraceae). V jeho molekule je obsažen tyramin, sympatomimetický amin; riparin II díky tomu působí anxiolyticky až antidepresivně. Riparin II redukuje otok tlapek u krys (vyvolaný karagenanem); inhibuje zánětlivé procesy, ke kterým dochází po injekci karagenanu (dochází k vylučování zánětlivých mediátorů jako jsou histamin, serotonin nebo bradykinin; poté se uplatňují prostaglandiny nebo NO). V případě otoku myších tlapek, který byl vyvolán dextranskem se na vzniku zánětu a otoku podílí hlavně biologicky aktivní aminy, jako histamin nebo serotonin; riparin inhibuje tento otok díky své schopnosti blokovat vylučování histaminu ze žírných buněk. Riparin je tedy vysoce aktivní při potlačování prvotních fází akutního zánětu. V další studii byla u krys vyvolána peritonitida opět působením karagenanu. U tohoto typu zánětu dochází k migraci leukocytů do peritoneální dutiny; riparin (25–50 mg/kg) inhibuje migraci leukocytů, koncentraci a aktivitu myeloperoxidázy (tím dochází ke snížení vaskulární permeability). Riparin také inhibuje produkci zánětlivých cytokinů TNF- α a IL-1 β , což přispívá k jeho protizánětlivým účinkům. [17]

Synephrin je protoalkaloid, který se nachází v hořké pomerančové slupce (*Citrus aurantium* – Rutaceae); je to fenylethanolaminový derivát s hydroxylovou skupinou v pozici para na benzenovém kruhu. Synephrin je strukturně podobný efedrinu; je ale méně lipofilní, tudíž neprochází HEB a nestimuluje CNS, nezvyšuje krevní tlak ani srdeční činnost. Synephrin inhibuje akutní zánět plic u myši, vyvolaný LPS, díky své schopnosti inhibovat množství zánětlivých elementů (IL-6, TNF- α), ROS, aktivitu myeloperoxidázy a NF- κ B

(blokuje fosforylaci NF- κ B a degradaci I κ B α). Synephrin v plicích aktivuje superoxid dismutázu, proto působí antioxidačně. [18]

Tryptanthrin je indolochinazolínový alkaloid, který byl izolován z listů *Isatis tinctoria* (Brassicaceae), je zodpovědný za inhibiční aktivitu dichlormethanového surového extraktu, tryptanthrin je vysoce selektivní inhibitor COX-2 *in vitro* (IC₅₀ = 0,83 μ M); tryptanthrin neinhibuje aktivitu COX-1; zajímavé je, že tryptanthrin není strukturně podobný žádnému syntetickému selektivnímu inhibitoru COX-2, používanému v praxi. Tryptanthrin dále inhibuje syntézu leukotrienů přes blokaci enzymu LOX-5 (IC₅₀ = 0,15 μ M), jeho účinnost je v tomto případě srovnatelná s klinicky používaným inhibitorem LOX-5 zileutonem. Tryptanthrin je tedy duálním inhibitorem COX-2 a LOX-5, což je v přírodě raritní. Tryptanthrin také inhibuje aktivitu NO, PGE₂, a blokuje expresi iNOS v IFN- γ a v buňkách RAW 264,7, stimulovaných pomocí LPS. Tryptanthrin je tedy i v tomto případě duálním inhibitorem - inhibuje NO a také produkci prostaglandinů v aktivovaných makrofázích. Tryptanthrin působí protizánětlivě při léčbě kolitidy u myši, konkrétně redukuje poškození tlustého střeva. [19]

Ovoce z rostliny *E. rutaecarpa* (Rutaceae) se již dlouho používá při léčbě zánětlivých onemocnění a jeho hlavní účinné látky jsou **rutacarpin**, **dehydroevodiamin** a **evodiamin**. Rutacarpin a evodiamin inhibují produkci PGE₂ v buňkách RAW 264,7, ošetřovaných LPS, evodiamin a dehydroevodiamin dále snižují expresi COX-2 díky své schopnosti inhibovat aktivaci NF- κ B, rutacarpin nemá v tomto případě žádný efekt. Evodiamin a dehydroevodiamin blokují nejen expresi COX-2, ale také díky tomu inhibují produkci prostaglandinů. Další studie potom potvrdila účinnost rutacarpinu a evodiaminu proti produkci NO (obě látky blokují expresi iNOS i v mikroglialních buňkách). Rutacarpin dále inhibuje produkci prostaglandinů D₂ (katalyzovanou pomocí COX-1 a COX-2) v buňkách kostní dřeně a produkci PGE₂ v buňkách HEK293. Rutacarpin je účinný *in vivo*, má protizánětlivý efekt na otok myších tlapek, který byl uměle navozen karagenem. Evodiamin a rutacarpin inhibují expresi prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-4 v buňkách RBL-2H3, což znamená, že tyto dvě látky mohou být efektivní při terapii zánětu a alergických onemocnění jako je atopická dermatitida a rhinitida. [20]

Obr. 1 Plod *Evodia rutaecarpa*. [21]



Dva chinolinové alkaloidy, **1-methyl-2-(6Z)-6-undecenyl-4(1H)-chinolin** (IC_{50} 10 μ M) a **1-methyl-2-(4Z,7Z)-4,7-tridekadienyl-4(1H)chinolin** (IC_{50} 10,1 μ M), izolované z rostliny *E. rutaecarpa*, inhibují biosyntézu leukotrienů (mediátoři zánětu i alergických reakcí) v lidských granulocytech a jejich účinek je srovnatelný s účinkem zileutonu (IC_{50} 10.4 μ M). [22]

Sinomenin, izolovaný z čínské léčivé rostliny *Sinomenium acutum* (Menispermaceae), inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-1 β v makrofázích a synoviocytech krys, trpících adjuvantní artritidou (k inhibičnímu efektu dochází ve fázi transkripce) (30–120 μ g/ml). Sinomenin dále inhibuje vazebnou aktivitu NF- κ B (NF- κ B je transkripční faktor, který je důležitý pro expresi mnoha genů, např. IL-1 β v monocytech, TNF- α a IL-6 v synoviocytech). Sinomenin tedy snižuje expresi TNF- α a IL-1 β díky své schopnosti inhibovat vazebnou aktivitu NF- κ B. [23]

Mikroglie jsou hlavní imunitní buňky v mozku, které za normálního fyziologického stavu poskytují CNS imunitní ochranu. Při patogenních stavech jsou ale hyperaktivní a produkují nadbytek prozánětlivých cytokinů, prostaglandinů, NO a ROS, všechny tyto látky poškozují mozek. Sinomenin má neuroprotektivní účinky proti dopaminergní neurotoxicitě, navozené LPS a 1-methyl-4-fenylpyridiniem (tato ochrana je zprostředkována přes mikrogliové buňky). Sinomenin inhibuje aktivitu enzymu NADPH oxidázy a tím také inhibuje vylučování prozánětlivých mediátorů aktivovanými mikroglie. Sinomenin dále moduluje kolitidu u myši díky své schopnosti blokovat produkci prozánětlivých proteinů TNF- α a IFN- γ . Sinomenin také zamezuje proliferaci lymfocytů, chemokinů a snižuje aktivitu NF- κ B – naskýtá se tedy možnost využít tuto látku při léčbě neurodegenerativních onemocnění, jako je např. roztroušená skleróza. [24]

Bisbenzyl - isochinolinové alkaloidy, **fangchinolin (Fan)** a **tetrandrin (Tet)**, izolované z kořenů *Stephania tetrandra* (Menispermaceae), inhibují otok myšího ucha, uměle vyvolaný krotonovým olejem. Fangchinolin silně inhibuje produkci lidských IL-5, zatímco na murinové IL-5 nemá žádný efekt. Tyto alkaloidy inhibují adhezi a transmigraci neutrofilů, vyvolanou leukotrieny a N-formyl-methionyl-leucyl-fenylalaninem (fMLP), v polymorfonukleárních leukocytech (1–10 µg/ml). Fangchinolin a tetrandrin dále inhibují aktivitu receptoru Mac-1, produkci ROS a influx Ca^{+2} důležitých pro adhezi/transmigraci neutrofilů. [25]

Tetrandrin je tradičně používán v Číně při léčbě arytmií, zánětlivých onemocnění nebo hypertenze. Tetrandrin blokuje produkci NO a PGE₂ v lidských monocytech (1 µg/ml), také inhibuje transkripci prozánětlivých cytokinů TNF-α, IL-4, a IL-8; tetrandrin významně blokuje expresi enzymů COX-2 a iNOS (100 µM), na aktivitu COX-1 ale nemá žádný vliv. Tetrandrin je v současné době jedinou přírodní látkou, která má slibné účinky při léčbě infekce Eboly, protože blokuje vápenaté kanály, které při virové infekci zůstávají otevřeny, a blokuje tak vstup viru do buňky. Otázkou však stále zůstává jeho biodostupnost. [26]

Deriváty berberinu **13-methylberberin** a **13-ethylberberin** redukují produkci NO a expresi iNOS, TNF-α, a COX-2 v makrofázích, stimulovaných LPS (IC₅₀ = 11,64 a 9,32 µM) RAW 264,7. Ve slezinových makrofázích zvyšují produkci IL-12, imunoterapeutické sloučeniny, která by se dala využít k podpoře imunity u pacientů s infekčními chorobami nebo nádorem. [27]

Piperlaktam S, izolovaný z *Piper kadsura* (Piperaceae), potlačuje migraci makrofágů, indukovanou pomocí komplementu, přes bariéru potaženou fibrinogenem (0,3–30 µM) a blokuje vylučování prozánětlivých cytokinů TNF-α a IL-1β a také projevuje inhibiční aktivitu na migraci buněk, polymerizaci F-aktinu (důležitý pro pohyb buňky), formaci filopodií (důležité pro adhezi buněk k substrátu) a aktivaci CDc42 (protein, který je důležitý pro prodlužování filopodií). [28]

Strychnos nux-vomica (Loganiaceae) roste hlavně v jižní Asii a je používán v čínské medicíně na zlepšení cirkulace krve a také při léčbě revmatické bolesti. Hlavní účinné složky této rostliny jsou alkaloidy, jejichž toxicita ale limituje medicínské využití této rostliny. Semena se proto zpracovávají v horkém písku (220 °C po 4 min), čímž se redukuje jejich toxicita (vznikají zde isoformy toxických alkaloidů, které jsou účinnější než surové alkaloidy). **Brucin** (30 mg/kg) a **brucin N-oxid** (200 mg/kg), izolované ze semen *Strychnos nux-vomica*, inhibují otok tlapek u krys (vyvolaný karagenanem), maximální účinek mají obě

drogy 2 hod po podání, brucin-N-oxid má větší aktivitu při potlačování otoku; obě látky inhibují množství prostaglandinů v zánětu, žádná z nich ale není účinnější než kontrolní látka indomethacin. Brucin a brucin-N-oxid snižují vaskulární permeabilitu zánětlivé tkáně u myši (v tomto případě navozena kyselinou octovou), opět ale nemají silnější účinek než indomethacin. 5-HT aktivuje senzorké neurony v místech zánětu a pokud je tato látka vyloučena z žírných buněk nebo destiček během zranění nebo zánětu, může se dostavit bolest. 5-HT je pomocí MAO přeměněn na 5-hydroxytryindol-3-octovou kyselinu, proto stimulace aktivity MAO vede ke snížení koncentrace 5-HT. Brucin a brucin-N-oxid inhibují vylučování 5-HT v zanícených tkáních, zřejmě díky stimulaci MAO. Brucin-N-oxid má větší protizánětlivou aktivitu než brucin, což opodstatňuje používání zpracovaných semen *Strychnos nux-vomica* při léčbě zánětu a bolesti. [29]

β -karbolinové alkaloidy **4,8-dimethoxy-1-vinyl- β -karbolin** a **4-methoxy-1-vinyl- β -karbolin**, izolované z *Melia azedarach* (Meliaceae), inhibují syntézu NO v buňkách RAW 264,7, aktivovaných pomocí LPS a INF γ , díky své schopnosti inhibovat expresi proteinu iNOS dochází ke snížení transkripce mRNA při použitých koncentracích 2 a 2,8 μ M; také snižují schopnost NF- κ B vázat se k promotorové části DNA a blokuje aktivaci COX-2, čímž inhibují produkci prozánětlivých PGE₂ (0,39 a 1,39 μ M). [30]

Chelidonium majus (Papaveraceae) je léčivá bylina, která se používá v lidové medicíně při léčbě vředů, infekcí dutiny ústní, rakoviny nebo astmatu. Různé části této rostliny obsahují množství terapeuticky důležitých alkaloidů, jako jsou chelidonin, berberin nebo **chelerythrin**. Chelerythrin silně inhibuje produkci prozánětlivých mediátorů v makrofázích a to především NO, PGE₂, TNF- α , IL-1 β , IL-6 a expresi COX-2 a iNOS, stimulovanou bakteriálním LPS (IC₅₀ = 0,5–1,5 μ M). [31]

Kryptolepin je hlavním alkaloidem západoafrického keře *Cryptolepis sanguinolenta* (Apocynaceae). Používá se jako antimalarikum, má ale také protizánětlivé účinky. Inhibuje produkci NO a vazbu NF- κ B k DNA po zánětlivé stimulaci *in vitro*. Kryptolepin (10–40 mg/kg) potlačuje otok tlapek a pleurózu u krys, vyvolanou karagenanem; jeho aktivita byla porovnatelná s nesteroidním antiflogistikem indometacinem (10 mg/kg); podávání orálních dávek kryptolepinu (40mg/kg) po 4 dny nevyvolává vznik žaludečních lézí u krys. Kryptolepin také snižuje vaskulární permeabilitu u myši, tentokrát vyvolanou bakteriálním LPS. [32]

Chilli papričky jsou surovinou typickou pro latinskoamerické kultury. Používají se na dochucení jídel a také jako zdroj důležitých živin, jako je vitamin C, provitaminy A a E,

a několik vitaminů skupiny B. **Kapsaicin** (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamid, CPS) aktivuje vaniloidní receptor na povrchu buněk (VR1) – ten najdeme hlavně u nociceptivních neuronů. VR1 je kationový kanál, který je aktivován vanilloidními sloučeninami, extracelulárními protony nebo teplem, a je důležitý pro vznik neurogenních zánětů. CPS má imunomodulační účinky – ovlivňuje proliferaci lymfocytů a produkci imunoglobulinů, reguluje expresi substance P a jejího receptoru v monocytech, inhibuje vzrůst koncentrace Ca^{+2} v cytosolu monocytů, inhibuje NADH-oxidázový systém a vyvolává apoptózu tumorálních buněk. Důležitá je hlavně jeho schopnost inhibovat aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B (ten reguluje transkripci prozánětlivých cytokinů, chemokinů, cytokinových receptorů, adhezních molekul a klíčových prozánětlivých enzymů iNOS a COX-2) – CPS zabraňuje aktivaci I κ B kináz a degradaci I κ B α , čímž dochází k blokaci uvolnění a aktivace NF- κ B ($IC_{50} = 50 \mu M$) [33].

2.2 MASTNÉ KYSELINY

Mastné kyseliny linolová kyselina, R-linolenová kyselina, myristová kyselina a palmitová kyselina byly izolovány z extraktu *Plantago major* (Plantaginaceae) frakcionací – byly u nich zkoumány jejich účinky na enzym COX-2. Dále byly zkoumány inhibiční účinky dalších přírodních, strukturně podobných mastných kyselin: kyseliny stearové, olejové, pentadekanové, eikosapentenové a dokosahexenové. Inhibiční efekty těchto látek na biosyntézu prostaglandinů, katalyzovanou pomocí COX-2 a COX-1, byly porovnány s inhibicí syntetizovaných analogů EPA a DHA s etherovými nebo thioetherovými funkcemi. Nejúčinnější inhibitor syntézy prostaglandinů byla **-(Z)-5-thia-8,11,14,17-eikosatetraenová kyselina**, následovaná **eikosapentenovou kyselinou (EPA)**, **dokosahexenovou kyselinou (DHA)** a **α -LNA** s hodnotami IC_{50} od 3,9 do 180 μM . Modifikovaná sloučenina **-(Z)-5-thia-8,11,14,17-eikosatetraenová kyselina** a **α -LNA** jsou selektivní COX-2 inhibitory. Studie prokázala, že několik přirozeně se vyskytujících mastných kyselin, stejně jako všechny semisyntetické mastné kyseliny obsahující thioether, inhibovaly biosyntézu prostaglandinů katalyzovanou pomocí COX-2. Porovnáním délky řetězců mastných kyselin bylo zjištěno, že MK s více než 20 atomy jsou inhibitory COX-2, zatímco ty s množstvím atomů menším než 16 jsou inaktivní. MK s 18 atomy byly některé aktivní, jiné ne, což by mohlo korelovat s nižší

nenasyceností. Aktivní MK s více než 18 atomy jsou pravděpodobně přijaty enzymy jako substráty. [34]

Nově objevená MK **-13-hydroxy-10-oxo-trans-11- oktadecenová kyselina**, derivovaná z linolové kyseliny pomocí kukuřičné a rýžové lipoxygenázy, tlumí expresi prozánětlivých genů v makrofázích díky své schopnosti blokovat dráhy NF-κB a AP-1. Ve vyšších koncentracích, **(7)-10-oxo-trans-11-oktadecen-13-olid**, **(7)-13-hydroxy-10-oxo-trans-11-oktadecenová kyselina** a **9-(HOA)** potlačují aktivitu iNOS, COX-II, IL-6 a TNF-α, s následující senzitivitou: COX-II > IL- 6 > iNOS > TNF-α. Schopnost **(7)-13-hydroxy-10-oxo-trans-11-oktadecenové kyseliny** potlačovat aktivitu prozánětlivých genů jako jsou COX-II, iNOS, TNF-α a IL-6 z něho dělá důležitou látku pro vývoj inhibitorů TNF-α. [35]

2.3 STEROIDY

Protizánětlivé účinky gumy *Commiphora wightii* (Burseraceae) jsou známy již od pradávna, byly využívány v několika tradičních systémech, včetně Ayurvedy a tradiční čínské medicíny. Po podání ethyl acetátového extraktu z gumy bylo možné demonstrovat snížení zánětlivých mediátorů, jako jsou IFN-γ, IL-12, TNF-α, IL-1β a NO. **Guggulsterol**, izolovaný z tohoto extraktu, neinhiboval MAP kinázu, ale byl schopen redukovat hladiny c-fos a c-jun mRNA v buňkách stimulovaných pomocí forbol 12-myristát 13-acetátu (PMA). Tato redukce společně se schopností této látky inhibovat aktivaci MAPK, by mohla být mechanismem, skrz který guggolsterol a surové ethyl - acetátové extrakty účinkují. [36]

Guggulsteron [4,17(20)-pregnadien-3,16-dion] je rostlinný sterol, získaný z klejoprskyřice (guggulu) stromu *Commiphora wightii*. Tento sterol může inhibovat aktivaci NF-κB a snižuje expresi zánětlivých enzymů jako jsou COX-2 a MMP-9, které hrají důležité role při rozvoji artritidy. Také bylo prokázáno, že guggulsteron může potlačit osteoklastogenezi indukovanou pomocí proteinu RANKL (receptor aktivátor NF-κB ligandu), který je důležitý pro remodelaci a regeneraci kostí. Účinky guggulsteronu jsou porovnatelné s nesteroidními antiflogistiky fenylbutazonem a ibuprofenem. Všechny tři látky snížily otok kloubů při pokusech *in vivo* (dávka guggulsteronu - 500 mg/kg). Guggulsteron také redukuje bolest, ztuhlost a zlepšuje funkčnost kolene u pacientů s revmatoidní artritidou a to vše bez nežádoucích účinků. [37]

Pregnanový steroid **neridienon A**, získaný z *Nerium oleander* (Apocynaceae) prokázal vysokou aktivitu vůči ICAM-1 v kultivované buněčné linii A549 - molekula ICAM je přítomna v membránách leukocytů a endoteliálních buněk – aktivované leukocyty se váží na endotelové buňky právě přes tyto adhezní molekuly a poté pronikají do tkání. Jeho inhibiční aktivita vůči buněčnému růstu A549 byla slabá. [38]

2.4 TERPENOIDY A ÉTERICKÉ OLEJE

Vůně rostlin je způsobena frakcí éterických olejů. Tyto oleje jsou sekundární metabolity, které jsou bohaté na látky, založené na izoprenové struktuře. Nazýváme je terpeny, jejich základní chemická struktura je C₁₀H₁₆, a dále se vyskytují jako diterpeny, triterpeny, tetraterpeny, hemiterpeny a seskviterpeny (C₂₀, C₃₀, C₄₀, C₅, C₁₅). Pokud látky obsahují další prvky, nejčastěji kyslík, nazýváme je terpenoidy. Terpenoidy jsou syntetizovány z acetátových jednotek, a jako takové sdílejí svůj původ s mastnými kyselinami (liší se od nich tím, že se větví a jsou cyklické). Příkladem běžných terpenoidů jsou menthol a kafr (monoterpeny) a farnesol a artemisinin (seskviterpenoidy). Terpenoidy nebo terpeny jsou dále účinné proti bakteriím, houbám, virům a prvokům. V roce 1977 bylo ohlášeno, že 60 % derivátů éterických olejů má antifungální účinky, zatímco 30 % derivátů inhibovalo bakterie. Spekuluje se, že za mechanismem účinku stojí jejich schopnost narušit cytoplazmatickou membránu lipofilními složkami. Bylo identifikováno více než 30000 terpenoidů, v poslední době se výzkum vědců zaměřuje na triterpenoidy. *In vitro* výzkumy prokázaly účinnost betulové kyseliny vůči nádorům vaječnicků nebo plic. Unkarinové kyseliny A a B, z *Uncaria rhynchophylla* (Rubiaceae) jsou studovány jako potenciální protirakovinné látky. [39] [40]

Xanthorrhizol je účinnou látkou, obsaženou v *Curcuma xanthorrhiza* (Zingiberaceae), která je v Indonésii tradičně používána k lékařským účelům. Xanthorrhizol inhibuje otok myších uší (indukovaný 12-*O*-tetradekanoylforbol-13-acetátem = TPA) a také růst tumoru v myší kůži. Jeho protizánětlivý (IC₅₀ = 2–6 μM) a protinádorový účinek spočívá v blokaci exprese prozánětlivých enzymů COX-2, iNOS a ODC (ornitin dekarboxyláza); také inhibuje aktivaci nukleárního faktoru κB. Xanthorrhizol tedy inhibuje vznik tumoru, má protizánětlivé účinky a také může zvrátit karcinogenezi ještě v premaligní fázi. [41]

Kurkumin, izolovaný z rhizomu *Curcuma longa* (Zingiberaceae), je znám hlavně jako potravinářské barvivo; mnohem zajímavější jsou ale jeho biologické účinky. Kurkumin reguluje aktivitu prozánětlivých enzymů COX-2, iNOS a LOX ($IC_{50} = 20 \mu M$); inhibuje také produkci zánětlivých interleukinů, - 1, -2, -6, -8, a -12, a TNF- α . K inhibici COX-2 a iNOS dochází díky schopnosti kurkuminu inhibovat aktivaci NF- κ B (k tomu dochází díky blokaci fosforylace inhibičního faktoru I-kappa B kinázy – I κ B). K inhibici cytokinů potom dochází pomocí různých mechanismů, - kurkumin buď blokuje aktivaci některých transkripčních faktorů jako jsou aktivační protein AP-1 a NF- κ B; nebo reguluje intercelulární signální proteiny jako je protein kináza C. [42]

Methanolový extrakt sušených listů - *Croton tonkinensis* (Euphorbiaceae) prokázal schopnost inhibovat aktivaci NF- κ B ($IC_{50} = 1,4 \mu g/ml$) v murinových makrofágových buňkách RAW 264,7 stimulovaných LPS. Separací kombinovaných frakcí n-hexanu a CH_2Cl_2 došlo k lokalizaci a popsání 4 aktivních entkauronových diterpenoidů, - **ent-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on**, **ent-18-acetoxy-7 α -hydroxykaur-16-en-5-on**, **ent-1 β -acetoxy-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on**, a **ent-18-acetoxy-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on**. Inhibiční koncentrace zmíněných izolovaných látek vůči NF- κ B byly v rozmezí 0,07–0,42 μM , což naznačuje, že všechny látky mají vyšší inhibiční aktivitu než parthenolid (standartní inhibitor NF- κ B). Přesný mechanismus účinku nebyl popsán; autoři ale spekulují, že za účinek je zodpovědná oxomethylenová skupina, konjugovaná s karbonylovou skupinou v cyklopentanovém kruhu. Dále byly zkoumány účinky vůči produkci NO v buňkách RAW264,7. Zjištěné IC_{50} byly porovnatelné s jejich účinky na aktivaci NF- κ B a jejich inhibiční aktivita byla lepší než ta inhibitoru iNOS aminoguanidinu. [43]

Středomořská kuchyně je spojována s nižším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a diabetu. Konzumace středomořských bylinek, rozmarýnu, šalvěže nebo oregána, snižuje incidenci výskytu rakoviny. **Karnosol**, obsažený v *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae), působí hned na několik kaskád, spojených se zánětem a rakovinou, jako je nukleární faktor kappa (NF κ B), proteiny spojené s apoptózou, phosphatidylinositol-3-kináza (PI3 K)/Akt, androgenové a estrogenové receptory. Navíc je dobře tolerován; je selektivně toxický proti rakovinovým buňkám a je dobře snášen i u zvířat. Během zánětlivého procesu dochází ke zvýšené produkci NO pomocí iNOS. Buňky RAW 264,7 redukovaly produkci NO právě po přidání karnosolu ($IC_{50} = 9,4 \mu M$). To poté vedlo k inhibici NF- κ B, p38 a p44/42 MAPK. Karnosol také redukuje množství prozánětlivých leukotrienů v PMNL ($IC_{50} = 7 \mu M$),

inhibuje 5-LOX ($IC_{50} = 0,1 \mu M$), antagonizuje intracellulární mobilizaci vápenatých kationtů, a inhibuje sekreci leukocytových elastáz. [44]

Antonisamy a kol., 2015, se zaměřili na výzkum gastroprotektivních účinků **friedelinu** proti vředům indukovaným u kryš alkoholom. Předléčba friedelinem (35mg/kg) značně redukovala žaludeční vředy; došlo ke snížení vaskulární permeability, prozánětlivých cytokinů – TNF- α a IL-6, iNOS, kaspázy-3 a apoptózy žaludečních epitelálních buněk. Mechanismem účinku by měla být právě schopnost inhibovat TNF- α a apoptózu; a stimulovat K^+ ATP kanály díky produkci PGE přes COX-1. [45]

Diterpen **sugiol** z kůry *Calocedrus formovna* (Cupressaceae) inhibuje ROS, pro-IL-1 β , IL-1 β a produkci TNF- α a potlačuje aktivaci MAPKs, včetně ERK, JNK, a p38 ve stimulovaných murinových makrofázích J774A. Nízká dávka sugiolu (10 mM) kompletně inhibovala fosforylaci ERK1/2, zatímco dávka 30 mM inhibovala JNK1/2 a fosforylaci p38 v makrofázích stimulovaných pomocí LPS. Mechanismus účinku sugiolu tedy tkví v tom, že redukuje ROS, což vede ke snížení fosforylace MAPKs. [46]

Ferruginol, abietanový diterpenoid, izolovaný z *Prumnopitys andina* (Podocarpaceae) má široké spektrum biologických účinků – má *in vitro* protizánětlivé, antifungální, antibakteriální, antioxidační nebo gastroprotektivní účinky. Novější studie se zaměřily na výzkum protizánětlivé aktivity ferruginolu *in vivo*; u myši byl indukován zánět po přidání arachidonové kyseliny (AA) a forbol esteru (TPA). Myšim byla poté podána dávka ferruginolu, která byla ekvimolární s dávkami referenčních léků, nimesulidu a indometacinu. Ferruginol je efektivním inhibítozem zánětu *in vivo*, protože inhibuje enzym COX a iNOS ($ED_{50} = 2,784$ u AA a 1,501 u TPA). [47]

Tripterygium wilfordii (*T. wilfordii*) (Celastraceae) je trvalka, pocházející z jižní Číny. Tato rostlina je používána v tradiční čínské medicíně na léčbu zánětů a autoimunitních onemocnění jako jsou revmatoidní artritída, lupus nebo psoriáza. Diterpenové epoxidy **triptolid** a **tripdiolid**, izolované z ethylacetátového extraktu *T. wilfordii*, inhibovaly genové exprese COX-2, iNOS, a IL-1 β v LPS stimulovaných makrofázích u pacientů, trpících revmatoidní artritídou. Triptolid byl stejně účinný jako tripdiolid při inhibici exprese COX-2 ($IC_{50} = 0,03 \mu M$); ale jeho inhibiční účinky na expresi iNOS a IL-1 β jsou vyšší. Triptolid a jemu příbuzné látky se váží na glukokortikoidní receptory, což zabraňuje aktivaci glukokortikoidních genů, a snižují transkripční aktivitu NF- κ B a AP-1, mají tedy protizánětlivé a imunosupresivní účinky. Triptolid navíc inhibuje transkripci genů TNF- α a NF- κ B, čímž blokuje jeho aktivaci. [48]

Vitex peduncularis (*V. peduncularis*) (Verbenaceae) je strom, který pochází z Indie. Odvar z listů a kůry kořene se používá k léčbě malarické horečky a bolesti hrudníku, přičemž účinnost odvaru v těchto případech je doložena studiemi. Iridoid **agnusid**, který byl izolován z extraktu z kůry kmene *V. peduncularis*, je selektivním inhibitorem COX-2 v myších buňkách s hodnotou $IC_{50} = 0,026$ mg/ml (selektivita k receptorům COX-2 je důležitá k tomu, aby došlo k potlačení nežádoucích účinků, spojených s používáním nesteroidních antiflogistik). [49]

Seksviterpenický lakton **kostunolid** (KTN), izolovaný z rostliny *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae), inhibuje aktivaci NF- κ B ($IC_{50} = 0,25$ μ M), stimulovanou pomocí bakteriálního LPS, a díky tomu také silně potlačuje produkci NO ($IC_{50} = 0,43$ μ M) v buňkách RAW264,7. Mechanismus účinku KTN je založen na jeho schopnosti blokovat fosforylaci I κ B α a degradaci I κ B α a I κ B β – tím KTN zabraňuje uvolnění a aktivaci NF- κ B (ve svém důsledku to také vede k blokaci aktivace cytokinů, adhezních molekul nebo zánětlivých enzymů = COX-2, iNOS). [50]

Seksviterpenové laktony jsou přírodní látky, zodpovědné za protizánětlivou aktivitu velkého množství rostlin, hlavně z čeledi Asteraceae. **Molefantin**, izolovaný z trvalky *Elephantopus mollis* (Asteraceae), inhibuje vylučování neutrofilové elastázy (HNE), což je enzym, který je produkován neutrofily a makrofágy během zánětu, likviduje bakterie, ale i hostitelskou tkáň. Vylučování HNE bylo v dané studii vyvoláno pomocí aktivačního faktoru destiček a N-formyl-methionyl-leucyl-fenylalaninu, inhibiční aktivita laktonů byla stanovena pomocí měření koncentrace *p*-nitroanilinu a molefantin byl nejúčinnějším inhibitorem vylučování elastázy s hodnotou $IC_{50} = 2,56$ a $2,92$ μ M. [51]

Oleanolová kyselina (OA) je triterpenoid, který je obsažen v mnoha léčivých rostlinách. Inhibuje aktivitu enzymu PLA₂, což je klíčový enzym, který se uplatňuje v zánětlivých mechanismech. Štěpí fosfolipidy na AA a na lysofosfolipid. COX 1 a 2 a LOX potom přeměňují AA na prozánětlivé mediátory – prostaglandiny, tromboxany a leukotrieny. Lysofosfolipid je pomocí acetyltransferázy přeměněn na destičkový aktivační faktor. Oleanolová kyselina inhibuje PLA₂ přítomnou v lidské synoviální a pleurální tekutině a v jedech *Naja naja* a *Vipera russelli*. Hodnoty IC_{50} se pohybovaly od 3,08 do 7,78 μ M. Mechanismem účinku je schopnost OA vytvářet s fosfolipázou komplex, což způsobí ireverzibilní inhibici fosfolipázy. [52]

Ursolová kyselina (UA), pentacyklický triterpenoid, se nachází např. v rozmarýnu; má řadu biologických účinků, včetně protirakovinových a protizánětlivých. Inhibuje zánět,

indukovaný látkou PMA, a růst tumoru v myši kůži. Mechanismem účinku je pravděpodobně jeho schopnost inhibovat syntézu prostaglandinů. Další studie prokázaly, že UA potlačuje aktivaci genové exprese COX-2 tím, že inhibuje signální dráhy protein kinázy C (30 μ M). [53]

Rozza a kol. (2014) zkoumali anti-apoptotické, antioxidační a protizánětlivé účinky **mentholu** proti alkoholem indukovaným žaludečním vředům u potkanů. Potkanům byly podány dvě látky karbenoxolon (100 mg/kg) a menthol (50 mg/kg); poté u nich byly alkoholem indukovány žaludeční vředy. Po usmrcení jim byly odebrány žaludeční vzorky, které byly podrobeny histologickým a biochemickým vyšetřením. Menthol má gastroprotektivní účinky díky své schopnosti indukovat heat shock protein-70, což je protein, který má cytoprotektivní účinky a anti-apoptotický efekt; naopak menthol inhibuje expresi Baxova proteinu, který způsobuje apoptózu. Menthol dale inhibuje aktivitu enzymů myeloperoxidázy (MPO) a superoxididismutázy (SOD); MPO katalyzuje oxidaci chloridových aniontů na kyselinu chlornou, která je toxická pro žaludeční tkáň; SOD přeměňuje superoxidové anionty na peroxid vodíku. Menthol také zvyšuje aktivitu antioxidantů glutathionu, glutathionperoxidázy a glutathionreduktázy; má protizánětlivou aktivitu, protože inhibuje prozánětlivé cytokiny TNF- α a IL-6, a naopak aktivuje protizánětlivý cytokin IL-10. [54]

Thymol, terpenoid, získaný z oleje ze semen *Nigella sativa* (Ranunculaceae), inhibuje aktivitu COX-1 a COX-2 *in vitro* (hodnoty IC_{50} = 0,2 μ M pro COX-1 – což je stejná hodnota, která byla získána u kontrolní látky indometacinu; hodnota pro COX-2 je 1 μ M). Thymol je tedy potenciálním novým nesteroidním antiflogistikem. [55]

Silice plodů *Cinnamomum insularimontanum* (Lauraceae), jejíž hlavní složkou je **citral**, inhibuje produkci NO v buňkách RAW 264,7 (IC_{50} = 13,18 μ g/ml), stimulovaných bakteriálním LPS. Citral inhibuje expresi proteinu iNOS, ale na aktivitu COX-2 nemá žádný vliv. Podstatou jeho protizánětlivé activity je hlavně jeho schopnost blokovat aktivaci NF- κ B (brání fosforylaci I κ B α a následné aktivaci NF- κ B). Citral je účinnou protizánětlivou látkou také při léčbě otoku myšního ucha (uměle vyvolaného krotonovým olejem), při dávkách citralu 0,1 a 0,3 mg/ucho se otok snížil o 22 a 83 %. [56]

Některé silice mají schopnost inhibovat produkci TNF- α , silice *Cymbopogon citrates* (Poaceae), jejíž hlavní složkou je citral, může také potlačit adhezi neutrofilů, vyvolanou pomocí TNF- α (citral nepotlačuje přímo TNF- α , ale působí především na neutrofilů) (IC_{50} = 0,00625 %); citral není aktivní proti všem typům neutrofilní adheze – neinhibuje adhezi

neutrofilů, vyvolanou forbol myristát acetátem – citral tedy působí jen proti specifické adhezi, indukované přes membránové receptory. Citral také blokuje aktivitu prozánětlivých cytokinů IL-1 β a IL-6 a má potenciál stát se protizánětlivým léčivem. [57]

1,8 – cineol (eukalyptol), monoterpenový oxid, je přítomen v silicích eukalyptu, šalvěje nebo rozmarýnu; používá se při léčbě sinusitidy, revmatismu a bronchitidy. 1,8 – cineol je účinný také při terapii astmatu. V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, bylo 32 astmatických pacientů, závislých na kortikosteroidech, náhodně rozděleno do 2 skupin; jedna skupina brala 200 mg cineolu 3×denně, zatímco ta druhá brala placebo v malých, enterosolventních kapslích 12 týdnů (orální dávka kortikosteroidů byla snižována o 2,5 mg každé 3 týdny); byl zjišťován efekt cineolu na snížení dávky steroidů u těžkých astmatiků. Výsledky prokázaly snížení dávky prednisolonu o 36 % u cineolové skupiny a jen o 7 % u placebové skupiny; u 12 ze 16 pacientů, léčených cineolem, došlo k redukcí dávky prednisolonu (o 3,75 mg), v placebové skupině se to podařilo jen 4 pacientům (o 0,91 mg). Mezi další protizánětlivé účinky 1,8 – cineolu patří jeho schopnost potlačovat vznik leukotrienů, tromboxanů a PGE₂; cineol blokuje také produkci prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-1 β . [58]

Tea tree olej je čirý esenciální olej, který se získává z listů *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae), jehož domovem je Austrálie. Tea tree olej obsahuje přes 100 složek, většinu tvoří monoterpeny a seskviterpeny a jejich alkoholy. Hlavní složkou oleje je **terpinen-4-ol**, který potlačuje produkci cytokinů TNF- α , IL-8, IL-10, IL-1 β a PGE₂ v lidských monocitech, stimulovaných pomocí bakteriálního LPS, *in vitro*. Tea tree olej (0,1 nebo 0,01 %) je aktivní i proti prozánětlivému cytokinu IL-2; naopak stimuluje sekreci protizánětlivých cytokinů IL-4 a IL-10 v lidských mononukleárních buňkách (monocyty a lymfocyty), stimulovaných pomocí lektinu fytohemagglutininu z *Phaseolus vulgaris*. [59] [60]

Geraniol je acyklický terpenový alkohol, který je směsí dvou izomerů *cis* (nerol) a *trans* (geraniol). Geraniol byl izolován z oleje *Cymbopogon martinii* (Poaceae), zatímco nerol byl poprvé získán z oleje *Citrus aurantium subsp. amara* (Rutaceae). Geraniol voní po růžích, chuť je sladká, květinová s nádechy citrusů; tento alkohol je proto používán hlavně jako složka parfémů, deodorantů nebo čistících prostředků; je to také efektivní repelent s antibakteriálními a antikancerogeními účinky. Z protizánětlivých účinků je důležitá jeho schopnost inhibovat adhezi neutrofilů, stimulovanou pomocí cytokinu TNF- α , *in vitro* (při koncentraci 0,0125%). [61]

2.5 FLAVONOIDY

Flavonoidy jsou skupinou fenolických látek s různou chemickou strukturou a vlastnostmi. Běžně se vyskytují v ovoci, zelenině, ořechách, semenech, květech a kůře; jsou důležitou součástí lidské výživy. Bylo zjištěno, že mají široké spektrum biologických účinků, včetně antibakteriálních, antivirových, protizánětlivých, antialergenních a vasodilatačních účinků, také inhibují peroxidaci lipidů, agregaci krevních destiček, aktivitu enzymových systémů včetně cyklooxygenázy a lipoxygenázy, ovlivňují kapilární permeabilitu a křehkost, mají antioxidační účinky, vylučují volné radikály a chelatují dvojmocné kationty. Velká pozornost je věnována jejich antiproliferativním a antikancerogenním účinkům. Po vstřebání, a pokud jsou biologicky aktivní *in vivo*, mohou působit preventivně vůči cytotoxickým účinkům volných radikálů a LPO, která je spojována se stárnutím buněk a chronickými nemocemi (ateroskleróza). Fenolické látky (včetně flavonoidů a neflavonoidních polyfenolů) izolované z červeného vína inhibují oxidaci LDL katalyzovanou mědí *in vitro*. Tyto účinky mohou vysvětlovat nižší výskyt koronární choroby srdeční u Francouzů, kteří jí trpí méně než populace jiných zemí. [62]

Flavonoidy jsou založeny na flavanovém jádře. Tři fenolové kruhy se označují jako A, B a nebo pyranové C kruhy. Klasifikují se na základě - jejich chemické struktury na flavonoly, flavony, flavanony, katechiny, anthocyanidiny, isoflavony, dihydroflavonoly, a chalkony. Quercetrin, rutin a robinin jsou nejčastější flavonoidní glykosidy v potravě. Ty jsou hydrolizovány střevní mikroflórou a produkují biologicky aktivní aglykony. [63]

Fenolické sloučeniny inhibují COX a 5-LOX. Přesný mechanismus, kterým flavonoidy inhibují tyto enzymy, není známý. **Quercetin** inhibuje oba enzymy, tudíž snižuje vylučování zánětlivých metabolitů. Dále mají flavonoidy schopnost inhibovat biosyntézu eikosanoidů (např. PGE₂ – prostředky imunologické odpovědi). [64]

Huangchin je bylina používaná v čínské medicíně odpradávně systémově i topicky na léčbu periodontálních abscesů a infikovaných ran v dutině ústní. **Baicalein**, látka izolovaná z *Scutellaria baicalensis* (Lamiaceae), inhibuje vznik reaktivních kyslíkových meziproductů v neutrofilech a monocytech. [65]

Propolis se ve starém Řecku používal na léčbu ran a vředů. Několik studií demonstrovalo, že propolis působí také proti akutnímu i chronickému zánětu. **Galangin** a fenylethyl ester kyseliny kávové jsou základní látky působící protizánětlivě, přičemž galangin inhibuje aktivitu prozánětlivých enzymů COX-2 a LOX a snižuje tak vylučování

PGE₂. Borrelli a kol. ve své studii prokázali účinnost galanginu proti pleuróze, otokům a artritidě u krysy (zánět byl vyvolán karagenanem). [66]

Luteolin inhibuje produkci TNF- α *in vivo*, redukuje otok uší (indukovaný PMA a oxazolonom) a expresi ICAM -1 u myši, kterým byl podán LPS. Dále bylo zjištěno, že dlouhodobé podávání luteolinu značně snižuje bronchokonstrikci dýchacích cest (způsobenou proteinem ovalbuminem) a bronchiální hyperreaktivitu. Luteolin také redukuje hladiny prozánětlivých cytokinů IL-4 a IL-5; a zvyšuje hladinu IFN- γ v bronchoalveolární tekutině u myši. Luteolin by se tedy v budoucnu mohl používat při terapii astmatu. [67]

Luteolin a **kvercetin** inhibují produkci prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6 v buňkách RAW 264,7 (IC₅₀ = < 1 μ M pro luteolin a < 5 μ M pro kvercetin). Ošetření buněk luteolinem snížilo fosforylaci tyrosinu v různých proteinech. Působení lipolysacharidů na makrofágy zvýšilo fosforylaci I κ B α a snížilo hodnoty I κ B α . Naopak působení luteolinu na buňky zcela zvrátilo účinky lipolysacharidů na I κ B α . Luteolin tedy inhiboval fosforylaci proteinu, genovou expresi zprostředkovanou pomocí NF- κ B, a prozánětlivou produkci cytokinů v murinových makrofázích. [68]

Luteolin také významně potlačil otok tlapek potkanů indukovaný karagenanem a stejná účinnost byla pozorována také u granulačního testu. Dále redukoval množství infiltrovaných leukocytů a hladinu 6-keto-PGF v exudátech v air pouch testu. Výsledky studie RT-PCR odhalily, že luteolin je selektivním inhibitorem COX-2 a snižuje expresi mRNA u COX-2. [69]

Baicalin, baicalein a wogonin jsou flavonoidy získané z kořenů *Scutellaria baicalensis* (Lamiaceae), která se používá v lidové medicíně k léčbě zánětlivých onemocnění jako jsou nefritida, dermatitidy nebo astma. Mají antioxidační účinky a inhibují produkci NO a genovou expresi iNOS; stejně tak i hladinu TNF- α . Několik studií potvrdilo, že baicalein inhibuje expresi IL-1 β , TNF- α , endoteliální leukocytové adhezní molekuly (ELAM-1) a ICAM-1 v endotelových buňkách (IC₅₀ = 2,4–9,7 μ M). Baicalin inhibuje expresi a produkci (hodnoty IC₅₀ = 3–50 μ g/mL) IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , MIP-1 α/β v mononukleárních buňkách, stimulovaných pomocí superantigenních stafylokokálních exotoxinů. Baicalein a baicalin také snižují hromadění ROS v lidských neutrofilech a monocytech (hodnoty IC₅₀ = 1,5–64,5 μ M). Baicalein a baicalin také snižují adhezi neutrofilů, zatímco baicalein a wogonin jsou efektivní v blokování produkce a exprese prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL-8 (hodnoty IC₅₀ = 1–40 μ M) v pigmentových buňkách sítnice. [70]

Obr.2 Kořen *Scutellaria baicalensis*. [71]



Isoflavonoid **genistein**, který byl poprvé získán z rostliny *Genista tinctoria* (Fabaceae), je fytoestrogen a inhibitor angiogeneze; působí také protizánětlivě inhibicí vylučování prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6 v buňkách RAW 264,7 ($IC_{50} = 5 \mu M$). Flavony, flavonoly a chalkony patří mezi významné inhibitory produkce TNF- α . **Naringenin**, který je hlavním flavanonem v grapefruitu, inhibuje produkci TNF- α , zatímco **eriodictyol**, získaný z *Eriodictyon californicum* (Boraginaceae), a **hesperetin** (jde o 4'-methoxy derivát eriodictyolu) inhibují pouze vylučování TNF- α . [72]

Eriodictyol, který najdeme např. v citrusích, také inhibuje expresi iNOS, IL-6 a chemokinů MIP-1 a MIP-2 (stimulují imunitní reakce během infekcí) v makrofázích, stimulovaných pomocí bakteriálního LPS. Eriodictyol blokuje fosforylaci proteinkináz p38, JNK a ERK (k proteinkinázám se váže pomocí vodíkových vazeb); a potlačuje aktivitu COX-2 a CD14, čímž také zabraňuje vzniku NO ($IC_{50} = 2,5-20 \mu M$). [73]

Panduratin A, chalkon izolovaný z *Boesenbergia rotunda* (Zingiberaceae), má protizánětlivé, antioxidační a antialergenní účinky; silně inhibuje produkci NO a PGE z LPS stimulovaných RAW264,7 buněk a potlačuje expresi zánětlivých enzymů iNOS a COX-2 bez cytotoxických efektů. Také potlačuje fosforylaci a degradaci I κ B κ zprostředkovanou přes NF- κ B a inhibuje transkripční aktivitu NF- κ B. Panduratin A projevil vyšší protizánětlivou aktivitu proti ušním otokům než diklofenak. Panduratin A inhibuje atopickou dermatitidu u myši díky své schopnosti aktivovat PPAR α/δ (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory, které ovlivňují transkripci a expresi genů, mají protizánětlivé účinky a blokují tvorbu zánětlivých cytokinů) *in vitro* a *in vivo* ($IC_{50} = 0,1-1 \mu M$). Kůže u chronických atopiků je charakteristická zvýšenou epidermální ztrátou vody, erytémem, epidermální tloušťkou, zánětlivou infiltrací a sníženou bariérovou funkcí – ta je způsobena změnou expresí fillagrinu; orální podání panduratinu A inhibuje všechny tyto příznaky. Panduratin A

dále zvyšuje aktivitu molekul, které jsou asociované s Th1 lymfocyty (IgG2a, IL-12, IFN- γ , a T-bet) v séru a slezině a naopak blokuje aktivitu prozánětlivých molekul, asociovaných s Th2 lymfocyty (např. IgE, IL-4, IL-5, IL-13) Panduratin A dále zvyšuje aktivitu IL-10 a TGF- β ve slezině (jsou to klíčoví mediátoři v prevenci alergického zánětu a regulují imunitní reakce). Panduratin A také působí protizánětlivě díky blokaci prozánětlivých cytokinů IL-1 β a NF- κ B. [74]

Hypericum geminiflorum (Hypericaceae), je endemité rostlina, kterou najdeme pouze na Taiwanu; používá se v čínské medicíně při léčbě hepatitidy, bakteriálních onemocnění a nádorů. **Gemichalkony A a B**, získané z listů a kořene *H. geminiflorum*, inhibují aktivaci žírných buněk a neutrofilů; dále inhibují vylučování β -glukuronidázy, histaminu a lysozymů v krysích neutrofilech. Gemichalkon A také inhibuje vznik superoxidových aniontů s hodnotou $IC_{50} = 8,1 \mu M$. [75]

Apigenin, izolovaný z *Petroselinum crispum* (Apiaceae), inhibuje expresi enzymu iNOS a produkci prozánětlivých PGE v BV-2 mikrogliových buňkách, stimulovaných pomocí LPS tím, že blokuje COX-2 a do jisté míry také redukuje expresi enzymu COX-1 ($IC_{50} = 10 \mu M$). MAPKs (mitogenem aktivované proteinové kinázy), jako jsou p38 MAPK, JNK a ERK, regulují růst buněk, jejich diferenciaci a také jejich reakce na cytokiny nebo stresory. P38 MAPK a JNK zprostředkovávají zánětlivé reakce v různých typech buněk, včetně mikroglíí v CNS. Apigenin blokuje fosforylaci p38 MAPK a JNK, a tím inhibuje jejich aktivitu v mikrogliových buňkách. Apigenin nepůsobí na ERK a je tedy slibným neuroprotektivním léčivem (problémem může ale být jeho přechod přes HEB). [76]

Apigenin dále inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů v lidských makrofázích a monocytech díky své schopnosti blokovat NF- κ B (přesněji tedy potlačuje fosforylaci p65 podjednotky); inhibuje TNF- α a zvyšuje přežití myši, u kterých byla vyvolána sepse LPS. Apigenin blokuje produkci a vylučování prozánětlivých cytokinů IL-1 β , TNF- α a IL-8 v lidských monocytech stimulovaných pomocí LPS ($IC_{50} = 10 \mu M$). Protizánětlivý účinek apigeninu je způsoben C-glykosylací na různých pozicích. [77]

Diosmetin ($IC_{50} = 2,1 \mu M$), **luteolin** ($IC_{50} = 3 \mu M$) a **fisetin** ($IC_{50} = 3 \mu M$) inhibují vylučování β -hexosaminidasy (uložena v granulách žírných buněk, vylučována společně s histaminem při alergických reakcích), což je marker degranulace žírných buněk RBL-2H3; pro tuto aktivitu jsou nutné následující strukturní znaky: (1) 2-3 dvojnásobné vazby flavonů a flavovolů, (2) 3- nebo 7-glykosidová vazba snižuje aktivitu, (3) čím více se zvyšuje množství hydroxylových skupin na pozicích 3-, 4-, 5-, 6-, a 7, tím se zvyšuje inhibiční

aktivita; (4) flavonoly pyrogallolového typu (3, 4, 5 - trihydroxylové skupiny) na B kruhu jsou méně aktivní než ty s fenolovým typem (4 hydroxylové skupiny) nebo katecholovým typem (3, 4 – dihydroxylové skupiny) na B kruhu; (5) flavony jsou aktivnější než flavonoly; (6) methylace flavonolů na pozici 3 redukuje aktivitu. Několik flavonoidů, **apigenin**, **luteolin**, **diosmetin**, **fisetin**, a **quercetin**, inhibovalo produkci TNF- α a IL-4 z buněk RBL-2H3 – oba cytokiny se podílí na pozdních fázích alergických reakcí 1. Typu. [78]

Apigenin ($IC_{50} = 7,7 \mu M$), **diosmetin** ($8,9 \mu M$), a tetra-O-methyluteolin ($2,4 \mu M$), a hexa-O-methylmyricetin ($7,4 \mu M$) mají silnou inhibiční aktivitu na produkci NO v myších peritoneálních makrofázích. Všechny zmíněné flavonoidy inhibují aktivaci NF- κB a tudíž také inhibují iNOS a blokuje tím produkci NO; důležité strukturní znaky pro inhibiční aktivitu proti NO jsou následující: (1) aktivity flavonů jsou silnější než aktivity korespondujících flavonolů (2) glykosidové vazby redukuje aktivitu; (3) flavony jsou účinnější než flavanony, (4) flavony a flavonoly s 4-hydroxylovou skupinou jsou účinnější než ty, kterým chybí hydroxylové skupiny na B kruhu a (3, 4)-dihydroxylové skupiny, (5) flavonoly s (3,4)-dihydroxylovými skupinami (katecholový typ) jsou účinnější než flavonoly pyrogallolového typu; (6) 5-hydroxylová skupina zvyšuje aktivitu; (7) methylace 3-, 5-, nebo 4-hydroxylových skupin na B kruhu zvyšuje aktivitu; (8) aktivity isoflavonů jsou slabší než aktivity flavonů; (9) methylace 3-hydroxylové skupiny snižuje cytotoxicitu. [79]

Luteolin, **baicalein** a **fisetin** inhibují 15-LOX v králičích retikulocytech s hodnotami $IC_{50} = 0,6; 1$ a $1,8 \mu M$. K ireverzibilní inhibici 15-LOX dochází díky schopnosti některých flavonoidů oxidovat se na chinony nebo semichinony (flavonoidy s katecholovým B kruhem) nebo na fenoxylradikály (nekatecholové flavonoidy), které se poté kovalentně váží na sulfhydrylové nebo aminové skupiny LOX. [80]

NF-IL6 je transkripční faktor, který je zapojen do akutní fáze zánětu; indukuje expresi COX-2 pomocí cytokinů (TNF- α a IL-1 β) a endotoxinů. **Chrysin** (5, 7 - dihydroxyflavon) je přírodní flavonoid, který najdeme v mnoha rostlinách (např. *Passiflora incarnata*, Passifloraceae), medu a propolisu. Podle novějších studií je chrysin agonistou PPAR receptorů, které inhibují produkci zánětlivých cytokinů a expresi iNOS a COX-2. Chrysin potlačuje expresi COX-2 ($IC_{50} = 2,5 \mu M$) v makrofázích díky své schopnosti inhibovat transaktivaci a vazbu NF-IL6 na DNA. [81]

NO hraje důležitou roli při zánětlivých reakcích a také při karcinogenezi. **Xanthohumol**, hlavní flavonoid, přítomný v samičích šišticích *Humulus lupulus* (Cannabaceae), inhibuje produkci NO v myších makrofázích o více než 90 %. Potlačuje

aktivitu iNOS, indukované pomocí LPS a INF γ (10 $\mu\text{g/ml}$). Xanthohumol také blokuje IL-12, což je cytokin, zapojený do zánětlivých nebo autoimunitních reakcí; blokáce tohoto cytokinu ve stimulovaných makrofázích probíhá přes inhibici NF- κ B. Xanthohumol snížil chronickou dermatitidu u myši, vyvolanou oxazolone; čímž se otevírá možnost použít tuto látku při kožních zánětech. [82]

2.6 LIGNANY

Lignany jsou sekundární metabolity rostlin, které vznikají oxidační dimerizací dvou fenyylpropanoidních jednotek. V přírodě se vyskytují hlavně ve volné formě, zatímco jejich glykosidové deriváty jsou vzácné. Ve větším množství se vyskytují hlavně v pryskyřici stromů, kde tvoří směsi s dalšími přírodními produkty. Patří mezi nejrozšířenější metabolity rostlin, najdeme je v obilninách, luštěninách nebo v zelenině. Jejich význam pro rostliny je stále neznámý; spekuluje se, že hrají roli při růstu, vývoji rostlin a že jsou zapojeny do obranných mechanismů proti patogenům a býložravcům. Lignany jsou známé také svými farmakologickými aktivitami; mají protinádorové, protizánětlivé, antivirové, antioxidační a antimikrobiální účinky. [83]

Saururus chinensis (Saururaceae) je tradičně používán při léčbě různých nemocí jako beri beri, žloutenky, zápalu plic nebo močových infekcí. V Korei se navíc tato rostlina používá v lidové medicíně při léčbě otoků. **Sauchinon** získaný z kořene *S. chinensis*, inhibuje expresi enzymů COX-2 a iNOS v makrofázích (stimulované pomocí LPS) a tím také blokuje produkci PGE₂ a NO (IC₅₀ = 1–30 μM); sauchinon inhibuje také produkci dalších prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-1 β . Sauchinon dále zvyšuje expresi enzymu hemoxygenázy-1 (HO-1) (enzym katalyzující oxidaci porfyrinového kruhu vázaného na protein v rámci tvorby bilirubinu, také reguluje zánět, protože inhibuje produkci cytokinů a chemokinů) a také její aktivitu; pro indukci HO-1 pomocí sauchinonu jsou klíčové aktivované protein kinázy ERK. Použití inhibitorů HO-1 (Tin protoporfyrin) a ERK (PD98059) snižuje inhibiční účinky sauchinonu, což potvrzuje protizánětlivý mechanismus sauchinonu, exprese HO-1 přes aktivaci ERK. [84]

Manassantin A a **B**, byly izolovány z kořenů *S. chinensis*, což je orientální bylina, která se používá při léčbě otoků nebo žloutenky. Starší studie potvrzují jejich protizánětlivé účinky; mají např. schopnost inhibovat expresi adhezních molekul v endotelových buňkách

nebo blokovat aktivaci ICAM-1 prozánětlivou látkou PMA. IL-6 je zapojen do patogeneze několika zánětlivých onemocnění a malignit. IL-6 zprostředkovává aktivaci transkripčního faktoru Stat3, který je klíčovou molekulou pro šíření zánětu a růst neoplastického epitelia. Oba lignany ($IC_{50} = 30 \mu M$) inhibují aktivaci faktoru Stat3 (inhibují jeho fosforylaci a translokaci) a jsou proto potenciálními protizánětlivými léčivy. [85]

Diphyllin acetylapiosid je jedním z arylnaftalenových lignanů, přítomných v methanolovém extraktu ze svrchních částí rostliny *Haplophyllum hispanicum* (Rutaceae). Tento lignan inhibuje aktivitu 5-LOX ($IC_{50} = 0,6 \mu M$) a tím také blokuje syntézu leukotrienů. Molekula diphyllin acetylapiosidu obsahuje lakton a acetylglykosidový zbytek – tyto strukturální znaky jsou potřebné k ovlivnění aktivity LOX-5. Kromě protizánětlivého účinku působí také antivirově a používá se při léčbě vitiliga. [86]

Sibyllenon, nový diastereomer ocobullenonu, izolovaný z kůry *Ocotea bullata* (Lauraceae) (používá se při léčbě onemocnění močových cest) inhibuje enzym 5-LOX s hodnotou $IC_{50} = 18,6 \mu M$. [87]

Arctium lappa (Asteraceae) je dvouletá bylina, která se používá hlavně při léčbě různých kožních onemocnění (akné) nebo chřipky/nachlazení. Z plodů této rostliny se získává lignan **arktigenin**, u kterého byly prokázány antioxidační a protizánětlivé účinky. Arktigenin inhibuje produkci NO ($IC_{50} = 8,4 \mu M$) a vylučování prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6 v buňkách RAW264,7 ($IC_{50} = 19,6$ a $25 \mu M$) a THP-1 ($IC_{50} = 29,2 \mu M$); k inhibici vylučování TNF- α dochází díky blokaci aktivit transkripčních faktorů MAP kináz a AP-1. Arktigenin blokuje produkci NO díky regulaci exprese iNOS ($IC_{50} = 10 \mu M$) a inhibici enzymatické aktivity iNOS. Arktigenin je tedy silným inhibitorem NO, IL-6 a TNF- α , ale na expresi a aktivitu COX-2 nemá žádný vliv. [88]

Huang a kol. (2001) ve své studii dokázali, že lignan **heyneanol A**, izolovaný z *Vitis amurensis* (Vitaceae), je inhibitorem syntézy leukotrienů B₄ a patří mezi antagonisty histaminových receptorů a je tedy potenciálním léčivem alergických a zánětlivých chorob. [89]

2.7 FLUOROGLUCINOLY

Garciniellipton M, fluoroglucinol izolovaný ze semen *Garcinia subelliptica* (Clusiaceae), má inhibiční aktivitu proti β -glukuronidáze, jejíž vylučování je stimulováno

pomocí p-methoxy-N-methylfenethylaminu , a histaminu z potkaních peritoneálních žírných buněk v porovnání s mepakrinem (IC_{50} 13,7 a 23,3 μ M). [90]

Arzanol, je heterodimerní fluoroglucinolový α -pyron, který byl izolovaný z *Helichrysum italicum ssp. Microphyllum* (Asteraceae), což je středomořská rostlina, která je používaná v lidové medicíně proti zánětlivým onemocněním a k terapii infekcí; prokázal silnou inhibiční aktivitu proti prozánětlivým mediátorům IL-1 β a TNF- α (IC_{50} = 5,6 a 9,2 μ M), a do menší míry také proti IL-6, IL-8, a PGE₂ (IC_{50} = 13,3–21,8 μ M) v LPS stimulovaných lidských periferních monocytech. Arzanol dále blokuje mikrozomální PGE₂ syntázu a LOX-5 v různých testovacích systémech s hodnotami IC_{50} = 0,4–9 μ M. Arzanol redukuje zánět a koncentraci PGE₂ u potkanů trpících neurózou. Mezi jeho další účinky patří také schopnost inhibovat replikaci viru HIV-1. [91]

Hyperforin, prenylovaný fluoroglucinol, je jednou z hlavních složek *Hypericum perforatum* (Hypericaceae); používá se hlavně při terapii lehkých až středně těžkých depresivních stavů. Kromě toho má také protizánětlivé a antitumorální účinky. Hyperforin inhibuje blokuje 5-LOX (IC_{50} = 1–2 μ M), také snižuje aktivitu COX-1 v lidských krevních destičkách (IC_{50} = 3 μ M) přičemž aktivitu COX-2 neovlivňuje. Hyperforin dále blokuje mikrozomální PGE₂ syntázu, která katalyzuje přeměnu PGH₂ na PGE₂ – ty hrají negativní úlohu při zánětech, bolesti, horečce nebo rakovině (IC_{50} = 0,03–1 μ M). Duální interference s mPGE₂ a 5-LOX je tedy základem protizánětlivé efektivity hyperforinu *in vitro* a *in vivo*. [92]

2.8 CHINONY

Hypericin, naftodianthron izolovaný z *H. perforatum* (Hypericaceae), inhibuje aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B, vyvolanou pomocí PMA a TNF- α , v buňkách HeLa a TC10 (IC_{50} = 1 μ g/ml). Hypericin nemá vliv na aktivaci NF- κ B, vyvolanou pomocí H₂O₂, což prokazuje, že hypericin neúčinkuje jako antioxidant. Hypericin dále značně inhibuje produkci cytokinu IL-12 a aktivaci genového reportéru IL-12 v makrofázích, stimulovaných pomocí LPS, čímž reguluje transkripci IL-12. [93]

Maesinin, substituovaný 1,4-benzochinon z plodů *Maesa lanceolata* (Myrsinaceae), inhibuje enzym 5-LOX a jeho účinek je srovnatelný s aktivitou kontrolní látky nordihydroguaiaretové kyseliny. Jejich IC_{50} byla 0,5 μ M. [94]

Obr. 3 Plody *Maesa lanceolata*. [95]



Chinony **thymohydrochinon** a **thymochinon**, izolované ze semen *Nigella sativa* (Ranunculaceae), byly testovány na inhibiční aktivitu proti enzymům COX-2/COX-1. Thymohydrochinon a thymochinon inhibují aktivitu COX-2 ($IC_{50} = 0,1$ a $0,3 \mu M$); obě látky jsou více aktivní než běžně používaná protizánětlivá látka indometacin ($IC_{50} = 0,6 \mu M$). [96]

Emodin, izolovaný z *Aloe vera* (Asphodelaceae), inhibuje invazivnost lidských rakovinových buněk (např. buňky HSC5 nebo MDA-MB-231), vyvolanou TPA *in vitro*, díky své schopnosti potlačovat expresi MMP (ty jsou asociovány právě s invazivností rakovinných buněk do okolních tkání). Emodin redukuje transkripční aktivitu NF- κ B a AP-1, což jsou transkripční faktory, které jsou klíčové pro expresi MMP. Emodin také potlačuje fosforylaci dvou MAPKs, ERK a JNK (nemá vliv na proteinovou kinázu p38), což vede ke snížené fosforylaci c-Jun a inhibici vazby AP-1 na DNA. Emodin také inhibuje degradaci I κ B α , indukovanou pomocí TPA, nukleární translokaci p65 a vazbu NF- κ B na DNA. [97]

2.9 FENYLPROPANOIDY

Fenylpropanoidy jsou organické sloučeniny, které jsou produkovány rostlinami na ochranu proti infekcím, býložravcům, ultrafialovému záření a zraněním. Jsou syntetizovány z aminokyseliny fenylalaninu – ta je následně přeměněna na skořicovou kyselinu. Redukcí skořicové kyseliny vzniká aldehyd (cinnamaldehyd), a další redukce potom produkuje fenylpropeny (eugenol nebo safrol). [98]

Acteosid, fenylpropanoidní glykosid izolovaný z *Buddleja officinalis* (Buddlejaceae), má antibakteriální, antioxidantní, analgetické a protizánětlivé účinky. Již dříve bylo zjištěno, že acteosid inhibuje produkci NO, TNF- α a PGE $_2$, vyvolanou LPS, v myších peritoneálních makrofázích. V buňkách RBL-2H3 inhibuje acteosid vylučování histaminu, vyvolané

kyselinou arachidonovou, thapsigarginem (inhibitor Ca^{+2} pumpy) a melittinem (aktivátor fosfolipázy A_2) - účinek acteosidu je závislý na přítomnosti extracelulárních Ca^{+2} . Acteosid inhibuje také vylučování arachidonové kyseliny a produkci prostaglandinů, stimulovanou melittinem. [99]

Cinnamaldehyd, izolovaný ze silice listů *Cinnamomum osmophloeum* (Lauraceae), inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů IL-1 β a TNF- α , stimulovanou LPS a lipoteichovou kyselinou v myších makrofázích a lidských makrofázích a monocytech; redukuje vylučování ROS a inhibuje fosforylaci proteinkináz ERK 1/2 a JNK1/2 – tyto subtypy proteinkináz regulují expresi cytokinů IL-1 nebo TNF- α – inhibiční aktivita cinnamaldehydu proti syntéze cytokinů je tedy způsobena jeho schopností blokovat aktivaci proteinkináz (IC_{50} = 24–80 μM). [100]

Cinnamaldehyd inhibuje aktivaci NF- κB a IRF3 (agonista toll-like-receptoru), vyvolanou LPS, v makrofázích *in vitro*, čímž také snižuje expresi genů COX-2 a IFN- β (IC_{50} = 20–50 μM). I když cinnamaldehyd neinhibuje aktivaci NF- κB , stimulovanou pomocí adaptačních molekul MyD88 a TRIF, je schopen blokovat oligomerizaci toll-like-receptoru (TLR4 – je to receptor pro bakteriální LPS) a tím redukovat aktivaci NF- κB . Tato studie tedy přinesla informace o zcela odlišném protizánětlivém mechanismu účinku cinnamaldehydu se zaměřením na oligomerizaci TLR4, čehož se může využít při léčbě chronických zánětlivých onemocnění. [101]

Polymorfonukleární leukocyty (PMNL) hrají důležitou roli při modulaci zánětlivých procesů u lidí. PMNL se hromadí v místě zánětu a vylučují zánětlivé mediátory jako jsou LT, ROS nebo proteolytické enzymy. LT hrají roli v patofyziologii alergických a zánětlivých onemocnění jako jsou astma, alergická rýma, psoriáza nebo artritida. **Eugenol** ((2-methoxy-4-(2-propenyl) fenol) se přirozeně vyskytuje v bazalce a skořici; je hlavní složkou hřebíčkového oleje. Také se používá k úpravě vůně a chuti v kosmetice a potravinářském průmyslu. Eugenol je nekompetitivním inhibitorem 5-LOX a blokuje tak vznik leukotrienů v PMNL buňkách (30 μM). [102]

PAF (faktor aktivující krevní destičky) je považován za mediátora trombózy a zánětu. Aktivace destiček pomocí AA vede k dalšímu uvolňování AA, která je poté metabolizována pomocí enzymů COX a LOX. Eugenol potlačuje agregaci krevních destiček, stimulovanou AA a PAF, *in vitro* (IC_{50} = AA - 31 \pm 0,5 μM a PAF – 0,7 \pm 0,2 μM). Eugenol dále inhibuje metabolismus AA, protože blokuje aktivitu COX a LOX a tak brání vzniku tromboxanů nebo PGE₂ (IC_{50} = 30–120 μM). Podání eugenolu (25, 50 a 100 mg/kg)

potkanům značně potlačuje otok tlapek, vyvolaný karagenanem, o 28, 62 a 78 %. Kontrolní látka aspirin (150 a 300 mg/kg) snížila otok tlapek o 25 a 73 %; eugenol tedy prokázal v této studii lepší protizánětlivou aktivitu než aspirin. [103]

2.10 STILBENY

Resveratrol (trans-3,4',5-trihydroxystilben), poprvé izolovaný v roce 1940 z kořenů *Veratrum grandiflorum* (Melanthiaceae), je jednou z účinných látek orientální medicíny. Již po staletí se používá k léčbě zánětů, alergií a hyperlipidémie. Resveratrol najdeme ve velkém množství potravin, např. v hroznech, arašídech nebo v červeném víně. Existuje ve dvou izoformách: *trans*-resveratrol a *cis*-resveratrol, *trans*-isomer je více stabilní než *cis*-isomer. Zatímco je izomerizace z *trans* do *cis* umožněna UV zářením a vysokým pH; z *cis* do *trans* je umožněna viditelným světlem, vysokými teplotami, nebo nízkým pH. Resveratrol inhibuje vylučování a produkci prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-6 a IL-8 a expresi COX-2 (IC₅₀ = 10–50 μ M) v žírných buňkách, aktivovaných pomocí PMA a A23187. Vápník hraje roli druhého posla při aktivaci buněk, zvýšení koncentrace intracelulárních Ca²⁺ je klíčové pro aktivaci žírných buněk, vylučování cytokinů z žírných buněk (IL-6, TNF- α) a aktivaci proteinkináz; resveratrol inhibuje vylučování intracelulárních Ca²⁺ v žírných buňkách i produkci prozánětlivých cytokinů, díky své schopnosti inhibovat aktivaci proteinkinázy ERK. Exprese genů TNF- α , IL-6 a IL-8 je závislá na aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B v žírných buňkách, resveratrol inhibuje aktivaci NF- κ B s hodnotou IC₅₀ = 50 μ M (snižuje degradaci I κ B α a translokaci podjednotky p65). Tento mechanismus je základem protizánětlivého působení resveratrolu. [104]

α -Viniferin, trimer resveratrolu izolovaný z *Caragana chamlagu* (Fabaceae), inhibuje fosforylaci tyrosinových a serinových zbytků proteinu STAT-1 (protein, který přenáší signály i transkripční faktory) v makrofázích, aktivovaných pomocí INF- γ (fosforylace proteinů STAT je důležitá pro jejich aktivaci a schopnost modulovat expresi i prozánětlivých genů) (IC₅₀ = 1–10 μ M). α -Viniferin také inhibuje aktivaci proteinkináz (ERK-1, JAK-2 - ty zprostředkovávají fosforylaci proteinů STAT) s hodnotami IC₅₀ = 3–10 μ M. α -Viniferin potlačuje produkci NO a chemokinů MIG (monokiny indukované interferonem γ), IP-10 (protein indukovaný interferonem γ); vyvolanou IFN- γ , v makrofázích a buňkách RAW 264,7 (IC₅₀ = 2,6; 4,6 a 5,7 μ M). Již dříve byla popsána schopnost α -Viniferinu potlačovat syntézu COX-2 (IC₅₀ = 4,9 μ M) a transkripci iNOS v buňkách

RAW 264,7, aktivovaných LPS. α -Viniferin také potlačuje otok tlapek u myší, vyvolaný karagenanem, a artritický zánět a poškození kostí u potkanů. [105]

Obr. 4 Květ *Caragana chamlagu*. [106]



Murias a kol. (2004) syntetizovali hydroxylovaná a methoxylovaná analoga resveratrolu, která mají schopnost inhibovat enzymy COX-1 a COX-2, a tím také produkci prozánětlivých prostaglandinů. **Hydroxylovaná analoga 3,3',4',5-tetra-trans-hydroxystilben** (COX-1: $IC_{50} = 4,713$, COX-2: $IC_{50} = 0,0113 \mu M$, index selektivity = 417,08) a **3,3',4,4',5,5' -hexahydroxy-trans-stilben** (COX-1: $IC_{50} = 0,748$, COX-2: $IC_{50} = 0,00104 \mu M$, index selektivity = 719,23) inhibují COX-2 a druhý zmíněný analog resveratrolu má vyšší index selektivity k COX-2 než celecoxib ($IC_{50} =$ COX-1: $19,026 \mu M$; COX-2: $0,03482 \mu M$; index selektivity = 546,41), běžně používaný selektivní inhibitor COX-2. Methoxylovaná analoga jsou slabšími inhibitory COX, nemají schopnost navázat se na vazebná místa na enzymu. Hydroxylovaná analoga tedy představují novou skupinu vysoce selektivních inhibitorů COX-2 a jsou slibnými kandidáty pro studie *in vivo*. [107]

Extrakt z *Pinus sylvestris* (Pinaceae) a stilben **pinosylvin** inhibují expresi iNOS ($IC_{50} = 15 \mu M$) a produkci NO ($IC_{50} = 13 \mu M$). NF- κ B je jedním z klíčových transkripčních faktorů, které regulují transkripci iNOS; schopnost pinosylvinu potlačovat transkripční aktivitu NF- κ B je základem jeho protizánětlivé aktivity proti iNOS a dalším genům, závislým na NF- κ B (IL-8 nebo TNF- α). HO-1 hraje důležitou roli při tkáňové a buněčné obraně proti oxidativnímu stresu, má protizánětlivé a cytoprotektivní účinky; pinosylvin zvyšuje expresi HO-1 v aktivovaných makrofázích a díky tomu potlačuje aktivitu NF- κ B a expresi prozánětlivých genů. Pinosylvin (100 mg/kg) je aktivní také *in vivo*; potlačuje otok tlapek u myší, vyvolaný karagenanem a jeho aktivita je srovnatelná s dexamethasonem, což je

účinné protizánětlivé léčivo (v této studii byl pinosylvin účinnější než příbuzná látka resveratrol). [108]

2.11 MOŘSKÉ PŘÍRODNÍ PRODUKTY

Didemnilaktony A a B, izolované z pláštěnce *Didemnum moseleyi* (Tunicates), inhibují aktivitu 5-LOX v lidských polymorfonukleárních buňkách s hodnotami $IC_{50} = 9,4$ a $8,5 \mu\text{M}$; didemnilakton A inhibuje také 15-LOX ($IC_{50} = 41 \mu\text{M}$). [109]

Manoalid, izolovaný poprvé z houby *Luffariella variabilis* (Thorectidae), ireverzibilně inhibuje PLA_2 změnami specifického množství jejich lysinových zbytků. Manoalid inhibuje lidskou PLA_2 ($1,7 \mu\text{M}$); s PLA_2 , získanou z hadího jedu, s hodnotou $IC_{50} = 0,03 \mu\text{M}$ a c PLA_2 závislou na přísunu vápníku, s $IC_{50} = 10 \mu\text{M}$. Inhibiční aktivita manoalidu je výsledkem ireverzibilní vazby mezi aldehydovými skupinami manoalidu (α -hydroxydihydropyranový kruh a γ -hydroxybutenolidový kruh) a lysinovými zbytky fosfolipáz. Z manoalidových analogů je nejúčinnějším inhibitorem PLA_2 látka, obsahující farnesylový zbytek spojený s pyranofuranonem (FMA). Inhibuje lidské PLA_2 , i PLA_2 z včelího jedu, s hodnotami $IC_{50} 0,9$ a $0,5 \mu\text{M}$. FMA inhibuje otok myších tlapek, vyvolaný karagenanem, při orální dávce 10 mg/kg (jeho aktivita je srovnatelná s indometacinem). Mezi další analoga manoalidu patří **secomanoalid**, který je účinnější proti bovinní pankreatické PLA_2 . [110]

Cacospongionolidy B - a E, izolované ze středomořské houby, *Fasciospongia cavernosa* (Thorectidae), inhibují lidskou PLA_2 a zabraňují tak vylučování prozánětlivých eikosanoidů. Syntetický analog cacospongionolidu B, obsahující farnesylový zbytek (FCA), inhibuje PLA_2 , přítomné v lidské krvi a ve včelím jedu, s hodnotami $IC_{50} = 4,2$ a $1,7 \mu\text{M}$. [111]

Scalaradial je tetracyklický sesterterpen se skalaranovým uhlíkatým skeletem, který byl poprvé izolován z mořské houby *Cacospongia mollior* (Thorectidae) v roce 1974. Scalaradial inhibuje PLA_2 , přítomnou ve včelím jedu, s hodnotou $IC_{50} = 0,07 \mu\text{M}$, a také inhibuje vylučování arachidonové kyseliny, vyvolané PMA, v myších peritoneálních makrofázích *in vivo* ($IC_{50} = 0,05 \mu\text{M}$). Scalaradial má také cytotoxické a antituberkulózní účinky ($MIC = 58 \mu\text{M}$). [112]

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže, pravděpodobně autoimunitního původu. Je charakterizována zánětlivými procesy v pokožce a škáře, hyperproliferací keratinocytů, akumulací AA, 12-hydroxyeikosatetraenové kyseliny, LTB_4 , PGE_2 a infiltrací leukocytů. LTB_4 a PGE_2 se podílí na hyperproliferaci keratinocytů, zatímco LTB_4 vyvolávají infiltraci leukocytů. Na vzniku těchto zánětlivých mediátorů se podílí hlavně dva typy fosfolipáz, - nepankreatická (npPLA₂) a cytosolová (cPLA₂). **12-epi-scalaradiol** selektivně inhibuje aktivitu npPLA₂ a blokuje produkci PGE_2 a LTB_4 , stimulovanou pomocí cytokinu IL-1 β ; jde tak o potenciální léčivo zánětlivých onemocnění, včetně psoriázy. [113]

Astaxanthin, oranžovo-červené karotenoidní barvivo, se získává buď z *Haematococcus pluvialis* (Haematococcaceae) nebo z mořských plodů (krevety, losos). Astaxanthin blokuje aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B, čímž také inhibuje expresi iNOS a COX-2 a produkci NO a PGE_2 v mikrogliových buňkách ($IC_{50} = 1-10 \mu M$) a prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-1 β v neutrofilech. Astaxanthin má také protizánětlivý účinek u očních infekcí díky své schopnosti inhibovat produkci zánětlivých mediátorů: NO, PGE_2 , a TNF- α . Astaxanthin může samostatně nebo v kombinaci s ginkgolidem B, blokovat aktivaci T-buněk u astmatických pacientů, přičemž jeho účinky jsou srovnatelné s cetirizinem dihydrochloridem a azelastinem, což jsou běžně používaná antihistaminika. [114]

Ascidiathiazon B, izolovaný z několika druhů rodu *Alpidium* (Ascidiacea), je tricyklický chinolinochinonový alkaloid, který obsahuje vzácné tiazinové kruhy. Inhibuje produkci superoxidů v lidských neutrofilech (stimulovanou pomocí PMA) *in vitro* stejně tak jako u myši (trpících artritidou) *in vivo* – orální dávka je 25.6 $\mu M/kg$. Ascidiathiazon B je díky schopnosti inhibovat produkci superoxidu, nízké toxicitě a jednoduché přípravě, potenciálním protizánětlivým léčivem. [115]

Scytonemin, je žlutý pigment, který byl izolován z mořských cyanobakterií; má zajímavé protizánětlivé účinky, inhibuje kinázu 1 ($IC_{50} = 2,3 \mu M$) a protein kinázu C β 1 ($IC_{50} = 5,4 \mu M$) *in vitro*, zatímco topická aplikace tohoto nového léčiva redukuje otok myšního ucha, který byl vyvolán forbol-esterem ($IC_{50} = 10,9 \mu g/ucho$). [116]

2.12 LÁTKY RŮZNÉ STRUKTURY

Honokiol je přírodní látka s malou molekulovou hmotností, která byla původně izolována z čínské léčivé rostliny *Magnolia officinalis* (Magnoliaceae). Honokiol má

významnou protinádorovou aktivitu, inhibuje růst různých rakovinových buněčných linií (myelomové buňky nebo buňky rakoviny prsu) *in vivo* a *in vitro*. Honokiol také inhibuje vylučování ROS v neutrofilech, stimulovaných pomocí PMA a blokuje produkci NO, expresi TNF- α a fosforylaci p38 v makrofázích, stimulovaných pomocí LPS (IC₅₀ = 10 μ g/ml). Honokiol dále inhibuje fosforylaci a membránovou translokaci protein kinázy C (PKC), což má za následek zastavení aktivace NF- κ B a exprese TNF- α a NO v makrofázích, stimulovaných LPS. [117]

Mangostan, *Garcinia mangostana* (Clusiaceae), pochází z Thajska, dnes se pěstuje hlavně na Taiwanu pro své chutné a šťavnaté plody. Oplodí ovoce se používá v lidové medicíně na léčbu poranění, kožních infekcí nebo průjmu. Hlavní bioaktivní složkou plodů mangostanu je xanthon **α -mangostin**, který má řadu biologických účinků. Patří mezi H1-antihistaminika, inhibuje oxidační poškození způsobené LDL a má slabou antioxidační aktivitu. α -mangostin inhibuje produkci NO a vylučování PGE₂ v buňkách RAW 264,7, stimulovaných pomocí LPS (IC₅₀ = 12,4 a 11,8 μ M), kdy nepůsobí přímo na aktivitu iNOS, ale inhibuje její expresi. U myši potom potlačuje otok tlapek, vyvolaný karagenanem, po 3 a 5 hodinách působení. [118]

Obr. 5 Plod *Garcinia mangostana*. [119]



Cannabidiol, izolovaný z *Cannabis sativa* (Cannabaceae), patří k látkám se silnou protizánětlivou aktivitou díky své schopnosti blokovat NO, PGE₂, lipidové peroxidy a endoteliální NOS. Na rozdíl od THC se cannabidiol neváže na kanabinoidní receptory a nemá tedy psychotropní účinky. Cannabidiol byl zkoumán v mnoha studiích *in vitro* a *in vivo* a prokázal antiartritické účinky u myši, kde snížil vylučování TNF- α a INF- γ . [120]

3 ANTIBAKTERIÁLNÍ ÚČINEK

Bakterie jsou prokaryotní organismy, měří pouze několik mikrometrů a vyskytují se v různých tvarech od kulovitého po tyčinky nebo spirály. Osidlují půdu, vodu, horké prameny, radioaktivní odpad, dokonce je najdeme i v zemské kůře. V 1 g půdy najdeme 40 milionů bakterií, zatímco v mililitru čerstvé vody najdeme až milion bakterií. Na Zemi se celkově vyskytuje asi 5×10^3 bakterií. [121]

Bakterie najdeme i v lidském těle, kde je jich až 10×více než lidských buněk, nejvíce se vyskytují ve střevech a taky na kůži, většinou jsou neškodné (díky činnosti imunitního systému) a někdy i prospěšné. Existují ale také bakterie, které jsou pro člověka patogenní – tyto způsobují infekční onemocnění – např. tuberkulózu, cholery, syfilis, anthrax. Kmeny rodů *Staphylococcus* a *Streptococcus* patří k těm nejčastějším původcům chorob, kteří způsobují kožní infekce, pneumonie, meningitidy a sepse. *Rickettsie* jsou intracelulární parazité, kteří jsou schopni růst a množit se pouze uvnitř hostitelské buňky, jsou to původci skvrnitého tyfu. *Pseudomonas aeruginosa*, a *Mycobacterium avium* patří mezi původce chorob u osob oslabených nebo po transplantaci. *Chlamydia* může být původcem infekcí močových cest, ale také se může negativně uplatnit u ischemické choroby srdeční (kolonizace bakterií *Chlamydia pneumoniae* přispívá k tvorbě aterosklerotického plátu). [122]

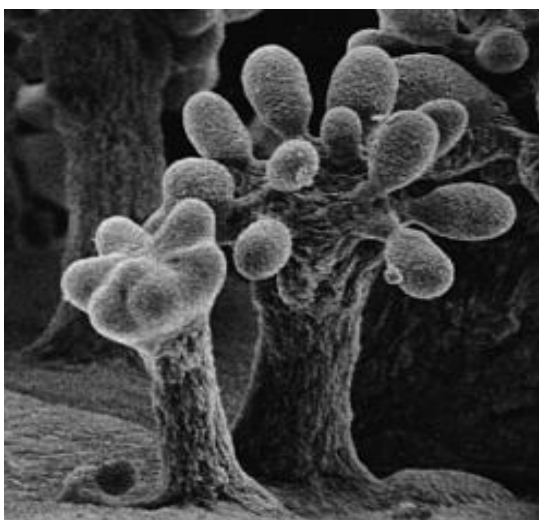
Infekce způsobené bakteriemi jsou v dnešní době léčeny pomocí antibiotik s baktericidním (zabíjí bakterie) nebo bakteriostatickým (zastavují růst bakterií) účinkem. Kromě použití v humánní medicíně se antibiotika využívají také v zemědělství k podpoře růstu svalové hmoty zvířat (např. chloramfenikol), v rozvojových zemích jsou potom často k dostání jako OTC, toto vede ve svém důsledku k rapidnímu vývoji antibiotické rezistence u bakteriálních kmenů. Pro vytvoření antibiotické rezistence jsou důležité dvě skutečnosti - nejprve musí bakterie přijít do kontaktu s antibiotikem, poté si musí vytvořit rezistenci vůči antibiotiku, společně s mechanismem pro přenos rezistence na dceřinné organismy nebo příslušníky vlastního druhu. Každé antibiotikum má jiný mechanismus účinku. Některá působí na buněčnou stěnu (peniciliny a cefalosporiny), jiná na buněčné membrány (polymyxiny), na buněčné elementy důležité pro syntézu proteinů (aminoglykosidy, tetracykliny), DNA (chinolony) nebo RNA (rifamycin), nebo zastavují syntézu kyseliny listové (sulfonamidy). Genetické předpoklady pro vznik antibiotické rezistence jsou zakódovány na dvou místech v bakteriích, v chromozomech a v extrachromozomálních elementech. Mutace potom mohou způsobit, že chromozomální geny, které obvykle kódují

citlivost k antibiotiku, začnou kódovat naopak vznik rezistence. Extrachromozomální elementy (plazmidy a transpozony) jsou malé části cirkulární DNA. Plazmidy mohou být nekonjugativní nebo konjugativní, které se mohou pohybovat z jedné bakterie na druhou. Dalším mechanismem, pomocí kterého se rezistentní plazmidy mohou pohybovat mezi bakteriemi, je genetická výměna. Některé bakterie jsou považovány za promiskuitní, což znamená že poté co získají na antibiotikum rezistentní plazmidy, dochází u nich k přenosu rezistence uvnitř druhu, ale také mezi druhy. Např. u grampozitivní bakterie *S. aureus* vznikl chromozomální gen pro rezistenci na methicillin jako staphylokokální β -laktamázový gen a jako segment penicilin-vázajícího genu, který pochází od neznámého donora, pravděpodobně jde o gramnegativní bakterii *E. coli*. Životnost každého antibiotika je tedy limitována. Veřejnost i vědecká obec jsou také obeznámeny s problémy, plynoucími z nadměrného předepisování a zneužívání tradičních antibiotik, a proto se do popředí zájmu vědců opět dostávají rostlinné, přírodní výtažky. [123]

3.1 ALKALOIDY

Dva alkaloidy, které obsahují oxazolový kruh, **ajudazol A** a **ajudazol B**, byly izolovány z *Chondromyces crocatus* (Myxococcales); bylo zjištěno, že mají antimikrobiální účinky. Obě dvě látky jsou účinné proti *Micrococcus luteus* (MIC = 12,5 μ g/ml). Ajudazol A je také aktivní vůči některým houbám a grampozitivním bakteriím. Mechanismem účinku těchto látek by mohla být jejich schopnost blokovat tok elektronů v submitochondriálních částicích. Látky s oxazolovým jádrem se v přírodě moc nevyskytují, ale už bylo z rostlin izolováno/nebo syntetizováno několik jednoduchých, substituovaných oxazolů s antimikrobiálními účinky. [124]

Obr. 6 Plodnice *Chondromyces crocatus*. [125]



Fenazिनová antibiotika jsou syntetizována různými bakteriemi z rozličných rodů včetně *Streptomyces*, *Pseudomonas* nebo *Vibrio*. Tyto mikroby potom produkují velké množství fenazिनových sloučenin, které se liší svými antibiotickými účinky, které závisí hlavně na charakteru a pozici skupin, připojených k fenazिनovému jádru. Např. **D-alanylgriseolutediová kyselina**, produkovaná pomocí *Pantoea agglomerans* (*Erwinia herbicola*) (Enterobacteriaceae) a izolována ze supernatantu dané kultury. Testy prokázaly účinnost vůči gram pozitivním patogenům (pneumokokové a multirezistentní izoláty) s hodnotami MIC od 0,06 do 0,75 $\mu\text{g/ml}$. [126]

Rostlinné druhy rodu *Piper* (Piperaceae) najdeme převážně v subtropích a tropech, kde se používají v lidovém léčitelství. *P. longum* se používá jako enhancer biodostupnosti, stomachikum a také jako hepatoprotektivum. Z plodů *P. longum* byl izolován alkaloid **piperin** a byla zkoumána jeho aktivita proti *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* a proti rezistentním kmenům *M. tuberculosis*; piperin byl aktivní proti všem testovaným bakteriím s hodnotami MIC od 14 do 52 $\mu\text{g/ml}$. [127]

Fytochemický screening semen a listů asijské dřevité liány *Strychnos wallichiana*, která patří do čeledi *Loganiaceae*, odhalil přítomnost alkaloidů - jako jsou např. **strychnin**, **brucin**, **brucin-N-oxid**; ale také dalších metabolitů - glykosidů, flavonoidů a saponinů. Dále byly zjišťovány antibakteriální účinky vodného a methanolového extraktu ze semen a listů vůči bakteriálním kmenům *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *A. niger* a *Mucor* sp. *in vitro* pomocí agarové difúzní techniky. Extrakty drogy byly v koncentracích 2 mg/ml a 4 mg/ml. Výsledky ukázaly, že metanolové extrakty drogy byly účinnější než ty vodné. Zvětšení inhibiční zóny na agaru korespondovalo se zvyšující se koncentrací drogy. Výsledky byly srovnatelné s referenčními léky streptomycinem a ketokonazolem. [128]

Benzylisochinolinové alkaloidy, které najdeme u některých druhů rostlin čeledí *Magnoliaceae*, *Papaveraceae*, *Rutaceae* a *Ranunculaceae*, jsou v tradiční medicíně často používány pro své antibakteriální účinky. Alkaloid **berberin** přispívá velkou měrou k tomuto účinku; je aktivní vůči velkému množství gram-pozitivních i gram-negativních bakterií, také inhibuje plísňe a prvoky. V některých rostlinách, jako je *Hydrastis canadensis*, ale není berberin jediným dominantním alkaloidem. Spolu s ním se tam nachází také **β-hydrastin**, **canadin** a **canadalin**. Všechny tyto alkaloidy působí synergicky ve svém účinku. V této studii byla zkoumána antibakteriální aktivita alkoholového extraktu z oddenku rostliny *H. canadensis* (baktericidní a bakteriostatická aktivita). Baktericidní aktivita byla zjišťována pomocí time-kill curves na bakteriálním inokulu s malou hustotou, bakteriostatická aktivita v kapalném médiu pomocí MIC. Antibakteriální aktivita extraktu byla zjištěna jako čas na zabití od 4 min do 30 min proti všem zkoumaným kmenům – *S. aureus*, *S. sanguis*, *E. coli* a *P. aeruginosa*. Berberin, canadin a canadalin byly aktivní od 3 mg/ml do 1,5 mg/ml, zatímco β-hydrastin byl inaktivní vůči všem testovaným mikroorganismům. Berberin prokázal baktericidní aktivitu proti všem testovaným kmenům, s výjimkou *P. aeruginosa*. Ve stejné koncentraci jako berberin je canadalin více aktivní vůči gram-pozitivním bakteriím, jeho aktivita vůči *E.coli* je stejná jako ta berberinu. Canadin a canadalin jsou aktivní vůči *P. aeruginosa*. Canadin je inaktivní vůči *E.coli*. MIC testovaných látek vůči gram-pozitivním kmenům se nacházelo v rozmezí 0,12–0,5 mg/ml. Aktivita vůči gram-negativním bakteriím byla slabší (MIC byla větší než 1mg/ml). Tato studie tedy potvrdila opodstatnění používání *H. canadensis* v lidové medicíně na léčbu mikrobiálních infekcí. [129]

V jiné studii byla prokázána účinnost berberinu vůči multirezistentním kmenům enterovirulentní *E.coli* získané z jaků, trpících hemoragickým průjmem. Účinnost berberinu byla zkoumána pomocí diluční a diskové difúzní metody. Celkový účinek byl závislý na dávce drogy. MIC berberinu pro izoláty STEC/EPEC byla v rozmezí 2,07 μM do 3,6 μM; zatímco pro kmeny ETEC od 1,75 do 1,96 μM. Mechanismem účinku je schopnost berberinu interagovat s nukleovou kyselinou bakterií. Berberin tedy může být použit jako efektivní antibiotikum proti multirezistentním kmenům *E.coli*, stále je ale nutné zjistit účinnost berberinu *in vivo* pomocí klinických testů. Dále bylo zjištěno, že isoflavony, izolované z rostliny *Lupinus argenteus* (Fabaceae), zvyšují antibakteriální účinek berberinu vůči *S. aureus* tím, že zvyšují vstup berberinu do buněk bakterií pravděpodobně mechanismem inhibice multirezistentních efluxních pump. [130]

Deriváty berberinu **13-methylberberin** a **13-ethylberberin** prokázaly větší antibakteriální účinek vůči *S. aureus* než mateřská báze. Bylo také zjištěno, že sterické efekty hrají důležitou roli v antibakteriálním účinku těchto látek. Náhrada methoxylových skupin na C2 a na C3 kruhu A methyldioxyovou skupinou zvýšila antibakteriální aktivitu. Pro výslednou aktivitu je důležitý hlavně kvarterní dusíkatý atom, alkylový substituent na C-13 a methyldioxyová funkční skupina na C-2 a C-3. Testované látky prokázaly větší aktivitu vůči *S. aureus*, méně aktivní byly vůči *E. coli* a *C. albicans*. [131]

Salem a kol. se ve své studii zaměřili na zkoumání antibakteriálních účinků metanolových a ethylacetátových extraktů z 8 různých druhů řas. Ty byly získány z Rudého moře v Egyptě. Mezi testovanými kmeny bakterií byly jak grampozitivní (*S. aureus*, *B. cereus*) tak gramnegativní bakterie (*E. coli*, *E. faecalis*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*). Ethyl acetátové extrakty *Caulerpa racemosa* (Caulerpaceae), *Padina gymnospora* (Dictyotaceae); a metanolové extrakty *P. gymnospora* a *Codium fragile* (Codiaceae) měly větší antibakteriální aktivitu oproti ostatním testovaným řasám. Extrakty z řas byly mnohem účinnější vůči grampozitivním bakteriím (inhibiční zóna až 19 mm) než vůči gramnegativním bakteriím. Nejúčinnějšími extrakty byly ethylacetátové a vůbec nejsilnějším inhibičním extraktem byl ethylacetátový extrakt *C. racemosa*, obsahující hlavní účinnou látku, alkaloid **caulerpin** (inhibiční zóna 19,8 mm; MIC od 5 do 50 µg/ml). **Caulerpin** by mohl být také alternativou k acykloviru při léčbě infekcí, způsobených virem HSV-1. Staré léky používané na léčbu herpesu jsou používány neustále, a tak přispívají ke vzniku rezistentních kmenů viru; navíc jsou toxické (hlavně pokud se používají po delší dobu). Caulerpin inhibuje α a β fázi replikačního cyklu viru. [132] [133]

Další studie se zaměřila na kombinovaný účinek bisbenzylisochinolinového alkaloidu **tetrandrinu** a antibiotik ampicilinu, azithromycinu, cefazolinu a levofloxacinu proti MRSA (*S. aureus* rezistentní na methicilin). Testování probíhalo pomocí mikrodiluční metody a time-kill curves. Hodnoty MIC/MBC pro tetrandrin se pohybovaly od 64 do 128 µg/mL. V kombinaci s cefazolinem se hodnoty MIC snížily o 75–94 %. Tyto výsledky naznačují, že tetrandrin zvyšuje inhibiční schopnost cefazolinu *in vitro*, kombinační použití těchto látek u pacientů s MRSA je tedy možné, ale vyžaduje ještě další farmakologický výzkum. [134]

Tetrandrin, izolovaný z kořene *Stephania tetrandra* (Menispermaceae), funguje na stejném mechanismu jako inhibitor effluxní pumpy verapamil. V této studii bylo zkoumáno 200 klinických izolátů *M. tuberculosis*, 29 kmenů bylo rezistentních na isoniazid i na ethambutol. Zjišťovalo se, zda léčba tetrandrinem může zvrátit rezistenci mykobakterií na

isoniazid/ethambutol. Tetrandrín inhibuje effluxní pumpy, může tedy zvrátit rezistenci na léky u mykobakterií. Při podání tetrandrínu s antituberkulotikem dojde ke zvýšení účinnosti léku; může se snížit dávka léku a tím i jeho nežádoucí účinky. [135]

Z dalších bisbenzylisochinolinových alkaloidů byly antibakteriální účinky zjištěny u **berbaminu**, izolovanému z *S. tetrandra*. Ten je slabě aktivní hlavně vůči gram pozitivním bakteriím jako je *S. aureus* (MIC = 250 µg/ml) nebo *S. epidermidis* (MIC = 150 µg/ml). U **fangchinolinu** byla prokázána pouze protizánětlivá a antitumorní aktivita (cytotoxický efekt vůči HeLa buňkám). Další studie zkoumala antibakteriální účinky několika alkaloidů přítomných v extraktu z rostliny *Berberis thunbergii* (Berberidaceae), byly připraveny etanolové a glycerinové extrakty; etanolové extrakty byly nejúčinnější vůči 5 zkoumaným bakteriím - *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *S. mutant* a *S. aureus*. **Berbamin** a **palmatin** byly nejúčinnější hlavně proti bakteriím, které jsou spojovány s bolestí v krku (*S. pyogenes* MIC = 0,5 µg/ml) nebo s oportunními kožními infekcemi (*S. aureus* MIC = 0,5 µg/ml). [136]

Zkoumáním dalšího zástupce rodu *Berberis*, *B. jaeschkeana* (Berberidaceae), byly odhaleny antimikrobiální účinky dalšího isochinolinového alkaloidu **columbaminu**. Pomocí agarové difúzní metody byla testována jeho účinnost vůči *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *E. coli* a *K. pneumoniae*; Columbamin inhiboval všechny testované kmeny bakterií s hodnotami MIC = 20, 14, 20, 18 a 20 µg/ml. [137]

Rostlinný extrakt z *Evodia rutaecarpa* (Rutaceae), obsahující **rutacarpin**, **evodiamin** a **dehydroevodiamin**, má baktericidní účinky vůči gram pozitivním kokům, *P. aeruginosa* a *C. albicans* (MIC od 0,25 do 1 mg/ml). [138]

Kawakami a kol. (2011) přinesli informace o antibakteriální aktivitě **tryptanthrinu**, což je slabě bazický alkaloid, který se vyskytuje ve velkém množství rostlinných druhů. Má antibakteriální a antimykotické účinky. Společně s tryptanthrinem bylo testováno také několik syntetických derivátů této látky. Testoval se jejich účinek vůči gram pozitivní bakterii (MRSA MIC = 0,5 µg/ml) a houbě (*Malassezia furfur* MIC = 4 µg/ml). Mechanismus účinku by měl souviset s elektrofilitou těchto látek. [139]

Antibakteriální aktivita alkaloidů **kolchicinu** a **synephrinu** byla odhalena v další studii. Byla zkoumána účinnost těchto látek vůči bakteriím *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *E. faecalis*, a *B. subtilis*. Testy byly provedeny proti standartním kmenům a klinickým izolátům zmíněných bakterií pomocí mikrodiluční metody. Oba alkaloidy prokázaly vysokou účinnost vůči všem

testovaným bakteriím, s výjimkou MRSA a beta-laktamázových kmenů. Hodnoty MIC se pohybovaly od 2 do 8 µg/ml. [140]

Turecká studie se zaměřila na testování antibakteriální aktivity alkaloidů **matrinu** a **oxymatrinu**, obsažených v extraktu ze semen rostliny *Sophora alopecuroides* (Fabaceae), která je používána v čínské medicíně při léčbě ekzémů, horečky nebo bolesti v krku. Má tedy protizánětlivé, antipyretické, analgetické, antivirotické a také antibakteriální účinky. Hlavními účinnými látkami, díky kterým má rostlina všechny tyto účinky, jsou chinolizidinové alkaloidy. Testovanými bakteriemi byly *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* a *B. subtilis*, testovala se také účinnost alkaloidů vůči dvěma kvasinkám *C. albicans* a *C. krusei*. Použita byla mikrodiluční metoda. Oba dva alkaloidy měly vyšší účinnost vůči *P. aeruginosa* a *B. subtilis* (MIC = 62,5 µg/ml); nižší byla účinnost vůči *S. aureus* a *E. coli* (MIC = 125 a 250 µg/ml). Aktivita vůči kvasinkám byla nízká. [141]

Zanthoxylum clava-herculis (Rutaceae) produkuje kvartérní alkaloidy, a jedním z nich je **chelerythrin**, důležitý benzofenanthridinový alkaloid, který má antibakteriální aktivitu proti *S. aureus* (4 µg/ml) a proti 3 kmenům *S. aureus* s effluxními pumpami MsrA, TetK a NorA (MIC = 8, 16 a 8 µg/ml). Proti těmto rezistentním kmenům je chelerythrin aktivnější než antibiotika erytromycin (64 µg/ml), tetracyklin (256 µg/ml) a norfloxacin (32 µg/ml). Chelerythrin je tedy slabším substrátem pro effluxní systémy než zmíněná antibiotika. Problémem je cytotoxicita chelerythrinu, která by se dala odstranit modifikací benzofenanthridinového skeletu. [142]

Obr. 7 Kmen *Zanthoxylum clava-herculis*. [143]



Cryptolepis sanguinolenta (Apocynaceae) je stálezelený keř, který se používá v západní a střední Africe k léčbě infekčních onemocnění a jeho hlavní aktivní antimikrobiální složkou je **kryptolepin**. Je účinný proti bakteriím i kvasinkám, významná je hlavně jeho aktivita proti *S. aureus* s MIC volné báze 7,8 µg/ml, zatímco hydrochloridová sůl je aktivní méně (60 µg/ml), protože sůl je více rozpustná ve vodě a hůře se vstřebává do buňky, což výsledně způsobuje sníženou aktivitu soli kryptolepinu. [144]

Pomocí mikrodiluční metody byly zkoumány účinky **kapsaicinu** proti řadě bakterií – *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. faecalis*, a *B. subtilis*. Kapsaicin inhiboval všechny testované kmeny bakterií s hodnotami MIC v rozmezí 2 až 64 µg/ml. [145]

Kapsaicin také inhibuje růst bakterie *H. pylori* (50 µg/ml) *in vitro*. Tato aktivita kapsaicinu je specifická, baktericidní aktivita proti nepatogenním lidským komenzálním kmenům *E. coli* chybí. Kapsaicin prokazuje antibakteriální aktivitu i při nízkých hodnotách pH, což naznačuje, že jeho aktivita by mohla být nezávislá na pH. Maximální testovaná inhibiční dávka kapsaicinu odpovídá 1 mg/ml chilli. Této koncentrace lze dosáhnout vysokou konzumací chilli. Číňané spotřebují méně chilli než Malajšané nebo Indové, a mají vyšší incidenci výskytu peptického vředu. Italská studie potom spojuje vyšší konzumaci chilli s nižším výskytem rakoviny žaludku. [146]

3.2 MASTNÉ KYSELINY

Mastné kyseliny (MK) jsou přírodní sloučeniny, které jsou nejčastěji navázané na jiné látky jako jsou glycerol, cukry nebo fosfáty, se kterými potom tvoří lipidy. Lipidy jsou integrální součástí buněčných struktur, např. membrán, které jsou vytvořeny z fosfolipidů, a také slouží jako zdroj energie. MK se odštěpují z lipidů pomocí enzymatických reakcí; stávají se z nich volné mastné kyseliny, které mají celou řadu biologických účinků. Uhlíkový řetězec MK má na jednom konci karboxylovou skupinu (hydrofilní, ve vodě je ionizovaná) a na druhém methylovou skupinu (hydrofóbní), proto je celá molekula amfifilní. Nenasycené MK mají v řetězci jednu nebo více dvojných vazeb, zatímco nasycené MK mají pouze C-C vazby. MK mají antimikrobiální účinky a často se používají v tradičních medicínách. Najdeme je např. na povrchu lidské kůže (palmitová, myristová..), kde tvoří součást lipidového filmu a mají antibakteriální aktivitu. Pro jejich aktivitu je klíčová hydroxylová

skupina karboxylové funkční skupiny, protože methylované MK mají malou nebo žádnou aktivitu. Nenasycené MK inhibují hlavně gram-pozitivní bakterie; a mají vyšší aktivitu než nasycené MK. MK interagují s membránami bakterií, vytváří v nich póry nebo je úplně rozpouští, z membrán se poté dostávají ven klíčové membránové proteiny. MK mohou také způsobit lýzi buněk, inhibovat aktivitu bakteriálních enzymů nebo přerušit oxidativní fosforylaci v bakteriální buňce. [147]

Nenasycené MK s dlouhým řetězcem, jako je např. **kyselina linolenová**, jsou aktivní proti grampozitivním bakteriím (*S. aureus*, *S. pyogenes*) s hodnotami MIC = 0,05–0,4 mM, proti gramnegativním bakteriím (*E. coli*) aktivní nejsou (vnitřní membrána je efektivní bariérou proti hydrofobním substancím). Nenasycené MK inhibují enzym FabI, který je klíčový pro syntézu MK bakteriálních buněčných membrán. [148]

Linolenová kyselina (LA) je také aktivní proti *Helicobacter pylori*, což je bakterie, která je spojována s gastritidami, dyspepsií, rakovinou žaludku a vředy. Nasycené i nenasycené MK a monoglyceridy působí antibakteriálně, LA měla ze všech nenasycených MK nejvyšší aktivitu (MBC = 0,5 mM, pH = 7,4). Účinky nenasycených MK rostly se stupněm nenasycenosti, při použití více než jedné MK společně s monoglyceridem byl jejich účinek aditivní. [149]

Nenasycené MK prokázaly také aktivitu proti orálním patogenům. **Linolenová kyselina**, **EPA** a **DHA** jsou aktivní proti původci periodontitidy *Porphyromonas gingivalis* a proti původci gingivitidy *Aggregatibacter segnis*, *Fusobacterium nucleatum* a *Prevotella intermedia* (MIC = 2,44–39,06 µg/ml). MK jsou tedy slibnými kandidáty na přípravu orálních, antibakteriálních přípravků, protože zde nejsou nežádoucí účinky a navíc se ještě neobjevila žádná rezistence k MK. [150]

Léčba akné, způsobeného bakteriemi *S. aureus* a *Propionibacterium acnes*, je stále složitější kvůli snížené účinnosti současných léčiv, proto se hledají nové látky s antibakteriálními účinky. Polynenasycené MK s dlouhým řetězcem (LC-PUFAS) jsou díky svým protizánětlivým a antibakteriálním účinkům ideálními kandidáty. LC-PUFAS jsou aktivnější proti *P. acnes* (MIC = 32 mg/l), ale baktericidně působí pouze na *S. aureus* (MIC = 128 mg/l). [151]

3.3 TERPENOIDY A ETHERICKÉ OLEJE

Terpenoidy jsou sekundární metabolity složené z isoprenových jednotek. Důležité účinné látky přítomné v silicích jsou směsí mono- a seskviterpenoidů; jsou známy pro své antimikrobiální účinky – 60 % terpenoidů inhibuje houby; 30 % inhibuje bakterie. [152]

Xanthorrhizol je hlavní složkou silice *Curcuma xanthorrhiza* (Zingiberaceae), je to seskviterpenoid bisabolanového typu, který má stereogenní centrum na benzylové pozici. Xanthorrhizol byl izolován z metanolového extraktu kořene *C. xanthorrhiza*; má antibakteriální aktivitu proti orálním patogenům, v některých případech stejnou nebo alespoň podobnou jako chlorhexidin. Je účinný proti gram pozitivním bakteriím *S. mutans* a *Streptococcus sobrinus* (MIC = 2–4 µg/ml), které patří mezi primární původce zubního kazu, protože metabolizují cukr na organické kyseliny (mléčná), které narušují kalcium fosfát v zubech, způsobují dekalifikaci a vznik zubního kazu. Xanthorrhizol má také schopnost inhibovat biofilmy *S. mutans*; nejlépe inhibuje 4 hod staré biofilmy (kompletní inhibice při koncentracích 5, 10 a 50 µM/l), u starších biofilmů je 76 % inhibice dosaženo při konc. 50 µM/l, látka musí působit po dobu 60 min. [153]

Kurkumin (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion) a další kurkuminoidy jsou hlavními složkami oddenku *Curcuma longa* (Zingiberaceae). Oddenek *C. longa* je po staletí používán jako přírodní antibiotikum a také jako repelent. Podle několika studií má antibakteriální, antivirové, antifungální účinky, působí také proti malárii. Směsi kurkuminu a dalších antibakteriálních látek se používají na výrobu antimikrobiálních kožních gelů a emulzí. Antibakteriální studie vodného roztoku oddenku *C. longa* demonstrovala jeho účinek proti *S. epidermidis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* a *E. coli* (MIC = 4–16 mg/l; MBC = 16–32 mg/l). Methanolvý extrakt oddenku působí proti *B. subtilis* a *S. aureus* s hodnotami MIC 16 a 128 µg/ml. Kurkumin má antibakteriální účinky i proti MRSA (125–250 µg/ml) a *H. pylori* (5–50 µg/ml). [154] [155]

V posledních dekádách se objevuje stále větší množství kmenů *M. tuberculosis*, které jsou buď rezistentní na velké množství léčiv (MDR) nebo jsou extrémně rezistentní na léčiva (XDR). Situaci navíc komplikuje náchylnost imunokompromitovaných pacientů právě na tuberkulózu. Dostupná kombinace léčiv isoniazid, ethambutol, pyrazinamid a rifampicin je sice účinná proti pulmonální tuberkulóze, ale nepůsobí na kmeny MDR a XDR. Tato situace je považována za selhání zdravotnického systému a hledají se alternativy hlavně v oblasti přírodních léčiv. *Croton tonkinensis* (Euphorbiaceae) je keř, který roste ve

Vietnamu. Je dobře známý pro své využití v tradiční medicíně, používá se při bolesti žaludku nebo k léčbě vředů. Rostlinný extrakt z *C. tonkinensis* obsahuje steroidy, alkaloidy a terpenoidy, je bohatý hlavně na diterpenoidy. Ty mají protizánětlivé, protirakovinné a antioxidační účinky *in vitro*; už dříve bylo zjištěno, že sloučeniny, obsahující entkauranový skelet inhibují MRSA (MIC = 32 µg/ml). Nová studie potom zkoumala aktivitu *in vitro* entkauranových diterpenoidů, přítomných v *C. tonkinesis*, proti citlivým i rezistentním kmenům *M. tuberculosis*. **Ent-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on**, **ent-18-acetoxy-7 α -hydroxykaur-16-en-5-on**, **ent-1 β -acetoxy-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on**, a **ent-18-acetoxy-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on** jsou aktivní proti všem testovaným kmenům *M. tuberculosis* (MIC = 3,125–50 µg/ml). Ze studie můžeme odvodit, že všechny diterpenoidy, které jsou aktivní proti MTB obsahují α , β -nenasycené ketonové skupiny v kruhu D kauranového skeletu (stejně je to u diterpenoidů, aktivních proti MRSA). [156]

Nová antibiotika a nové léčebné strategie jsou potřebné k eradikaci MRSA. Složitost léčby infekcí MRSA je způsobena např. existencí effluxních pump (transportéry TetK a MsrA), které vytlačují antibiotika tetracykliny a makrolidy z bakteriální buňky; nebo proteiny NorA a QacA, které způsobují rezistenci bakterií k strukturálně odlišným antibiotikům. Pomocí frakcionace byl z chloroformového extraktu byliny *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) izolován **carosol**, abietanový diterpenoid. Carnosol je aktivní proti kmenům *S. aureus*, které jsou rezistentní kvůli přítomnosti effluxních pump (MIC = 16–64 µg/ml). Inkorporací carnosolu do růstového média (MIC = 10 µg/ml) došlo ke zvýšení účinnosti erytromycinu proti kmenům, které mají effluxní pumpy namířené proti tomuto antibiotiku. Carnosol je také aktivní *in vitro* proti bakteriím, které jsou zodpovědné za vznik zubního kazu - *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguinis*; hodnoty MIC (35–75 µg/ml) byly zjištěny pomocí mikrodiluční metody; carnosol prokázal lepší antibakteriální aktivitu než thymol, který byl použit jako pozitivní kontrola. [157] [158]

Vernonia auriculifera (Asteraceae) je dřevitá bylina s tmavě fialovými květy, používá se v tradiční medicíně při horečce, bolesti hlavy, na bolesti zubů a také při uštknutí hadem. Z rostliny byly izolovány triterpenoidní glykosidy, flavonoidy, kumariny a benzofurany. Terpenoid **friedelin**, izolovaný z etanolového extraktu, má antibakteriální aktivitu proti *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* a *P. aeruginosa* (MIC = 0,25–1 mg/ml). [159]

Cryptomeria japonica (Taxodiaceae) je jehličnatý strom, pocházející z Japonska, který najdeme po celé východní Asii. Extrakty této dřeviny se používají na zabíjení larev

moskytů, proti termitům, mají cytotoxické a antimikrobiální účinky. Z etanolového extraktu dřeviny bylo izolováno několik diterpenoidů a byla zkoumána jejich antibakteriální aktivita proti čtyřem grampozitivním bakteriím *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* a MRSA. **Ferruginol** byl nejvíce aktivní proti všem testovaným bakteriálním kmenům s hodnotami MIC od 6,3 do 12,5 µg/ml. **Sugiol** nebyl aktivní proti *S. aureus*, proti ostatním bakteriím byl aktivní (MIC = 31,3 µg/ml). Pro antibakteriální aktivitu obou látek jsou klíčové fenolové a isopropylové skupiny. [160]

Vavřínový olej, získaný z plodů *Laurus novocanariensis* (Lauraceae), je po staletí používán v lidovém léčitelství. Používá se k léčbě kožních infekcí, a také jako antirevmatikum, hemostatikum a stomachikum. Seskviterpenový lakton **kostunolid**, získaný z oleje *L. novocanariensis*, má antibakteriální účinky proti citlivým i rezistentním kmenům bakterie *M. tuberculosis* (MIC = 6,25–50 mg/l). Vavřínový olej by se tedy mohl v budoucnu používat jako adjuvantní léčba k současné terapii pro zvládnutí všech nově diagnostikovaných pacientů s TBC. [161]

Vitex negundo (Verbenaceae) je aromatický keř, který se vyskytuje v himálajské oblasti Nepálu. V ayurvédské medicíně se používá odvar z listů k léčbě zánětů, očních nemocí, bolesti zubů, rakoviny nebo bronchitidy. Rostlina obsahuje velké množství polyfenolických sloučenin, terpenoidů, alkaloidů a glykosidových iridoidů. **Agnusid**, izolovaný z methanolového extraktu z listů *V. negundo*, působí antibakteriálně proti *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. pyogenes*, *E. coli* a *P. aeruginosa* (MIC = 12,5 µg/ml). [162]

Listy rostliny *Elephantopus mollis* (Asteraceae), běžně známé pod názvem malatabako, mají antimikrobiální účinky, na Filipínách se používají také jako diuretikum a ke snížení horečky. **Molefantin**, izolovaný z listů *E. mollis*, je aktivní proti bakteriím *S. aureus*, *P. aeruginosa* a *E. coli* (velikost inhibiční zóny je 11–12 mm). [163]

Hydroxylové pentacyklické triterpenoidní kyseliny **ursolová (UA)** a **oleanolová kyselina (OA)** jsou často používány v tradičních medicínách; mají protizánětlivé, antibakteriální a cytotoxické účinky. U obou kyselin bylo zjištěno, že mají stejné antibakteriální spektrum. Působí pouze na grampozitivní bakterie *S. aureus* a *E. faecalis* (MIC = 4–64 mg/l); účinnější je ursolová kyselina. Jejich neschopnost inhibovat gramnegativní bakterie *E. coli* nebo *P. aeruginosa* je zřejmě zaviněna existencí vnějších membrán u gramnegativních bakterií. [164]

Sokovic a kol. (2008) studovali chemické složení a antibakteriální aktivitu silic, přítomných v několika aromatických rostlinách (*Mentha piperita*, *Origanum vulgare*, *Thymus*

vulgaris). Hlavní složky silic monoterpeny, seskviterpeny, včetně fenolů, aldehydů, ketonů a alkoholů jsou odpovědné za vůni a biologickou aktivitu aromatických rostlin. Tato studie zkoumala antibakteriální aktivitu rostlinných silic a jejich složek proti grampozitivním (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *M. luteus*) a gramnegativním bakteriím (*P. mirabilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *E. cloacae*) pomocí diskového difúzního testu a mikrodilučního testu. Silná antibakteriální aktivita byla zjištěna u **thymolu** (MIC = 0,25–1 µg/ml; MBC = 0,5–1,5 µg/ml) a **mentholu** (MIC = 0,5–3 µg/ml; MBC = 1–4 µg/ml), přítomných v *T. vulgaris* a *M. piperita*. Z výsledků bylo vyvozeno, že oxidované terpeny (hlavně sloučeniny fenolového typu jako je thymol) mají vyšší antibakteriální aktivitu než ty neoxidované, nepolární (nerozpustné ve vodě a malá schopnost tvořit vodíkové můstky). Mechanismem účinku je jejich schopnost interferovat s enzymy, přítomnými v buněčné stěně bakterií. [165]

Rostlinné silice byly tradičně používány při infekcích dýchacích cest a dnes jsou používány k léčbě nachlazení. V medicíně se používá inhalace silic k léčbě akutní a chronické bronchitidy a akutní sinusitidy. Inhalace siličných par zvyšuje výdej tekutiny z dýchacích cest, udržuje ventilaci a vysušení dutin, má protizánětlivou aktivitu v průdušnici a redukuje astma. Silice mají antibakteriální aktivitu, která byla nejčastěji zjišťována v kapalných médiích; Yamaguchi a kol. (2001) zjišťovali antibakteriální aktivitu vybraných silic a jejich složek v plynném stavu za použití vzduchotěsného boxu o kapacitě 1 l k měření aktivity siličných par. Všechny zkoumané silice mají antibakteriální aktivitu, která se zvyšovala v tomto pořadí: *E.coli* < *S. aureus* < *Streptococci* < *H. influenzae*. Z aldehydových složek patřil k nejúčinnějším **citral** (3,13–6,25 mg/l), z terpenových alkoholů byly aktivní hlavně **geraniol** (6,25–12,5 mg/l) a **terpinen-4-ol** (12,5–25 mg/l), z terpenových etherů byl antibakteriálně účinný **1,8 – cineol** (25 mg/l). Silice jsou obecně aktivnější proti grampozitivním bakteriím, jejich slabá aktivita proti gramnegativním bakteriím je způsobena jejich neschopností proniknout přes vnější hydrofilní membránu těchto bakterií (silice jsou hydrofobní). Výjimkou je bakterie *H. influenzae*, jejíž membrána je hydrofobní, testované silice tudíž byly proti této bakterii aktivní. Na závěr je třeba zmínit, že siličné páry jsou neefektivnější, když působí krátkodobě ve vysokých koncentracích. [166]

3.4 FLAVONOIDY

Rostlina *Nelumbo nucifera* (Nelumbonaceae) je používána v tradiční čínské medicíně k ošetřování ran a ekzémů. Cílem této studie bylo zjistit, zda by se nedala použít k prevenci zubního kazu nebo periodontitidy. Byly připraveny extrakty, obsahující **kvercetin** a zkoumala se jeho účinnost vůči bakteriím, které se podílejí na vzniku zubního kazu a periodontitidy - *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces naeslundii*. Kvercetin má protizánětlivé, imunomodulační, protirakovinné a antioxidační účinky a v testu působí inhibičně na všechny zmíněné kmeny bakterií (hodnoty MIC jsou 0,625; 1,25; 1,25; 0,625 a 1,25 µg/ml). [167]

Propolis je pryskyřičná substance příjemné vůně. Vzniká stavební činností *Apis mellifera*, včely sbírají materiál na tvorbu propolisu na rostlinách, které pryskyřičné látky obsahují. Propolis je poté využíván jako stavební a ochranný materiál. V několika různých vzorcích propolisu bylo identifikováno až 300 různých látek. Mezi hlavní obsahové látky patří flavonoidy, aromatické kyseliny, fenolické látky, které jsou zodpovědné za biologické účinky propolisu. Etanolový extrakt propolisu má antibakteriální, antioxidační, antimykotické, protizánětlivé, antivirové, imunostimulační a cytostatické účinky. Propolis, obsahující **naringenin** a **chrysin**, sesbíraný včelou *A. mellifera carnica*, prokázal lepší antibakteriální účinky vůči grampozitivním bakteriím (*S. aureus* = 234 µg/ml) než vůči gramnegativním bakteriím (*P. aeruginosa*, *E. coli* = 7500 a 3750 µg/ml). [168]

Cushnie a kol. (2003) zkoumali antibakteriální aktivitu selektovaných flavonoidů **apigeninu**, **galanginu** a **baicalinu** proti citlivým a rezistentním kmenům bakterií *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli* a *P. aeruginosa*. Použita byla agarová diluční metoda; galangin inhiboval všechny kmeny *S. aureus* (MIC = 25–50 µg/ml), jeho aktivita vůči ostatním bakteriím byla nepatrná. Apigenin prokázal pouze malou aktivitu vůči *S. aureus*, baicalin nebyl aktivní vůbec. Další studie potvrdila antibakteriální účinky galanginu, který byl izolován pomocí preparativní chromatografie a byla testována jeho aktivita proti kmenům MRSA (MIC = 0,16 mg/ml), *Enterococcus spp.* (MIC = 0,24 mg/ml) a *P. aeruginosa* (MIC = 0,17 mg/ml). Hodnoty MIC galanginu byly nižší než hodnoty etanolového extraktu propolis. [169][170]

Luteolin je jedním z nejčastějších flavonoidů, obsažených v rostlinách, které mají využití v tradičních medicínách. Několik epidemiologických studií přineslo informace o možné asociaci mezi vyšším příjmem potravy, obsahující luteolin, a nižším výskytem

chronických onemocnění. Luteolin, obsažený v rostlině *Helicrysum compactum* (Asteraceae), působí antibakteriálně proti bakteriím *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* a *S. aureus* (MIC = 0,04 mg/ml). [171]

Extrakt z byliny *Perilla frutescenc* (Lamiaceae), tradičně používané v japonské medicíně i kuchyni, obsahuje několik flavonoidů, včetně luteolinu a kvercetinu. Studie vědců se zaměřila na aktivitu těchto látek proti orálním bakteriím, které se podílí na vzniku zubního kazu a periodontitidy. Obě dvě látky prokázaly antibakteriální aktivitu proti všem testovaným kmenům bakterií: *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. salivarius*, *S.oralis*, *S. sanguis*, *P. gingivalis* a *S. mittior* (MIC od 12,5 do 400 µg/ml). Tato aktivita je způsobena tím, že obě látky mají hydroxylovou skupinu v pozici 3. [172]

Scutellaria baicalensis (Lamiaceae) je jednou z nejčastěji používaných bylin v čínské medicíně. V Číně ji používají na léčbu průjmu, hypertenze, krvácení, zánětu, insomnie a respiračních infekcí. Flavony **baicalin** a **wogonosid** a jejich aglykony **baicalein** a **wogonin** jsou hlavními bioaktivními látkami, které byly izolovány z kořene *S. baicalensis*. Extrakty z kořene byliny mají antibakteriální účinek proti *B. cereus* (DIZ = 10,9 mm), *E. coli* (DIZ = 6,2 mm), *Listeria monocytogenes* (DIZ = 11,0 mm), *Salmonella anatum* (DIZ = 8,6 mm) a *S. aureus* (DIZ = 15,1mm). Baicalein a wogonin mohou také zvýšit účinnost běžně používaných antibiotik ciprofloxacinu, gentamycinu a penicilinu G proti *S. aureus*. [173] [174]

Bergamot (*Citrus bergamia* Risso, Rutaceae) je ovoce typické pro provincii Reggio Calabria v jižní Itálii. Pěstuje se hlavně kvůli své kůře, ze které se získávají silice, které se poté používají v potravinářském a farmaceutickém průmyslu díky své antibakteriální a antiseptické aktivitě. Kůra obsahuje flavanonové rutinosidy a neo-hesperosidy, odvozené od **naringeninu**, **eriodictyolu** a **hesperetinu**. Pro účinnost flavonoidů a jejich absorpci je důležitá jejich úplná nebo částečná deglykosylace. Deglykosylací pomocí komerčně vyráběných enzymů (např. pektinázy) se zlepší účinek i biodostupnost flavonoidů. V této studii vědci zkoumali antibakteriální účinek flavonoidů, přítomných v kůře a jestli se nějak změní po deglykosylaci flavonoidů. Testoval se antibakteriální účinek neoheperidinu, hesperetinu (aglykon), neoeriocitrinu, eriodictyolu (aglykon), naringinu a naringeninu (aglykon) proti gramnegativním bakteriím (*E. coli*, *Pseudomonas putida*, *S. enterica*) a grampozitivním bakteriím (*Listeria innocua*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *Lactococcus lactis*). Flavonoidy byly účinné proti všem gramnegativním bakteriím, jejich aktivita se zvýšila po enzymatické deglykosylaci. Hodnoty MIC se pohybovaly od 200 do 800 µg/ml. Aglykony

testovaných flavonoidů potom mohou působit synergicky (např. eriodictyol a hesperetin proti *E. coli*, *S. enterica*), ale také antagonisticky (naringenin a hesperetin proti *E. coli*). Kůra bergamotu je tedy potenciálním zdrojem přírodních antimikrobiálních látek, účinných proti gramnegativním bakteriím. [175]

Formování biofilmu na povrchu zubů, způsobené orálními bakteriemi, je prvním krokem vedoucím k chorobám v dutině ústní. Biofilm zubního plaku je tvořen až 700 druhy ústních bakterií přičemž primárním kolonizátorem je hlavně *S. mutans*. Při efektivní kontrole plaku je důležitá jak prevence vzniku plaku, tak také odstraňování již vzniklého biofilmu, který zubní plak tvoří. Použití chlorhexidinu, což je komerčně používaný antibakteriální přípravek, je limitováno jeho hořkou chutí a také tím, že při častém používání barví zuby. Proto se vědci zaměřili na výzkum přírodních látek. Hledali látku, která by byla bez nežádoucích účinků a měla stejné účinky jako chlorhexidin. **Panduratin A**, izolovaný z *Kaempferia pandurata* (Zingiberaceae), je přírodní chalkon s molekulovou hmotností 407. Má protizánětlivé, protirakovinné, antiproliferativní a antioxidační účinky. Jedna studie se zaměřila na výzkum preventivních a inhibičních aktivit panduratinu A proti biofilmu, tvořeného specifickými mikroorganismy (*S. mutans*, *S. sanguis*, *A. viscosus*), *in vitro*. Výsledky prokázaly preventivní účinky panduratinu na růst biofilmu, kdy při hodnotě MIC 8 µg/ml došlo k 50 % redukci biofilmu. Mechanismus účinku panduratinu ale zůstává neznámý (objevily se domněnky, že by mohl zabíjet buňky na vnějším okraji biofilmu narušením jejich buněčné stěny); k potvrzení jeho účinku *in vivo* je třeba dalších klinických testů. [176]

Panduratin A působí antibakteriálně proti klinickým kmenům *S. aureus in vitro* a je účinnější než běžně používaná antibiotika ampicilin nebo erytromycin (MIC = 0,1–2 µg/ml) Panduratin A působí antibakteriálně *in vitro* také proti klinickým izolátům *E. faecalis* a *E. faecium*. Růst všech izolátů byl inhibován panduratinem A při MIC = 2 µg/ml. K zabití všech bakterií potom došlo při hodnotě MBC = 8 µg/ml. Panduratin A má větší aktivitu proti enterokokům produkujícím biofilm, než antibiotika daptomycin a linezolid. [177]

Obr. 8 Kořen *Kaempferia pandurata*. [178]



Estevinho a kol. (2008) zkoumali antibakteriální účinky **chrysinu**, který je obsažen v medu, proti grampozitivním bakteriím (*B. subtilis*, *S. aureus*, *Staphylococcus lentus*) a gramnegativním bakteriím (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*). Výsledkem studie bylo zjištění, že chrysin inhibuje *S. aureus* (MIC = 0,4 mg/ml). Proti *P. aeruginosa* nebyl aktivní vůbec. [179]

Další studie se také zaměřila na testování antibakteriálních účinků chrysinu, který byl tentokrát izolován z čínské byliny *Halostachys caspica* z čeledi Amaranthaceae, proti několika bakteriím *Agrobacterium tumefaciens*, *E.coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. haemolyticus*, *Xanthomonas vesicatoria*, *Pseudomonas lachrymans*. Chrysin prokázal vysokou aktivitu proti všem testovaným bakteriím, přičemž jeho aglykon byl účinnější než jeho glykosidová forma – hodnoty MIC se pohybovaly od 6,25 do 12,5 µg/ml. Hydroxylové skupiny na pozicích C-3 a C-4 B kruhu snižují antibakteriální aktivitu u flavonových derivátů. [180]

Druh *Streptomyces* BT01 byl izolován z kořene *Boesenbergia rotunda* (Zingiberaceae) (bakterie je endofytem a tedy žije celý život v symbióze v těle rostliny). Z extraktu této bakteriální kultury byl izolován flavonoid **fisetin**; fisetin byl silně aktivní proti grampozitivním bakteriím *S. aureus*, *B. cereus* a *B. subtilis* s hodnotou MIC = 32 µg/ml; jeho aktivita proti gramnegativním bakteriím *E. coli* a *P. aeruginosa* byla slabá s hodnotou MIC = 128 a 256 µg/ml. [181]

Diosmetin je slabě účinný proti *H. pylori*, bakterii izolované v roce 1983 z pacientů s chronickou gastritidou. Bylo zjištěno, že aglykony inhibují růst, zatímco glykosidy jsou inaktivní. Důležitá je také přítomnost methoxylové skupiny na C-4 B kruhu.

Její záměna za hydroxylovou skupinu způsobila snížení antibakteriální aktivity. Hodnota MIC pro diosmetin byla 80 µg/ml. [182]

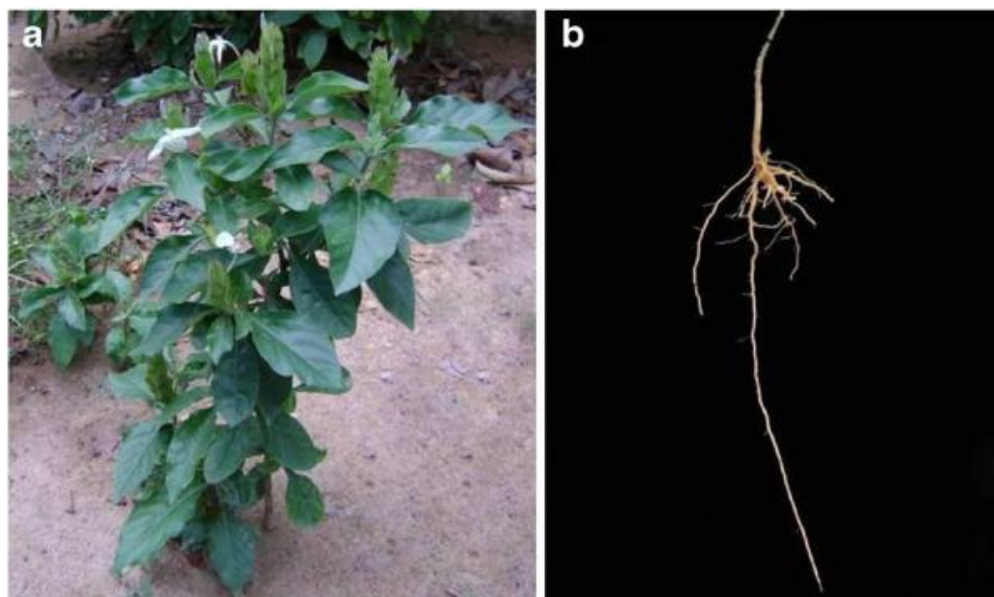
Chmelové šišťice z *Humulus lupulus* (Canabaceae) obsahují velké množství aromatických a hořkých složek, díky kterým se využívají hlavně v pivovarnictví. Chmelové extrakty s obsahem polyfenolů a acylfluoroglucinolů mají také antioxidační, sedativní, estrogení a chemoprotektivní účinky. **Xanthohumol** je hlavním prenylovaným flavonoidem, který se nachází v čerstvých samičích šišťicích. Je aktivní proti kmenům *S. aureus* (MIC = 15,6–62,5 µg/ml), snižuje adhezi bakterií k abiotickým povrchům a inhibuje tvorbu biofilmu. Má také antibakteriální účinky proti orálním bakteriím *S. mutans*, *S. salivarius* a *S. sanguis* (MIC = 12,5 µg/ml); tato aktivita byla zvýšena v přítomnosti askorbové kyseliny nebo při snížení pH. Kromě antibakteriální aktivity má xanthohumol také antivirové a antifungální účinky (inhibuje např. replikaci viru hepatitidy C a jeho účinek je srovnatelný s IFN α). [183] [184]

3.5 LIGNANY

Heyneanol A, byl izolován z kořenového extraktu divokého hrozna *Vitis thunbergii* (Vitaceae) a pomocí diskové difúzní metody byla zkoumána jeho antibakteriální aktivita. Výzkum kořenových extraktů několika druhů odhalil jejich antibakteriální aktivitu proti několika kmenům grampozitivních bakterií; působí taky proti rakovině a srdečním onemocněním. Heyneanol A je aktivní proti MRSA (MIC = 2 µg/ml) a proti *E. faecium*, *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* a *S. pyogenes* (MIC = 2–4 µg/ml). Tyto hodnoty byly porovnatelné s hodnotami antibiotik oxacilinu a vankomycinu. Heyneanol A také zastavuje růst nádorů, díky svým apoptickým a antiangiogenním účinkům. Antibakteriální účinek tohoto lignanu je způsoben jeho schopností narušit buněčnou stěnu bakterií. [185]

Ecbolium viride (Acanthaceae) je dřevina, kterou najdeme v jižní Asii a tropické Africe. Rostlina je používána v tradiční medicíně proti žloutence a revmatismu, její kořeny mají protizánětlivou, antioxidační, protiplasmodiální a antimalarickou aktivitu. Lignan **Ecbolin A**, který byl izolován z ethylacetátového extraktu kořene *E. viride*, je účinný proti řadě bakterií. Je aktivní proti grampozitivním bakteriím *S. aureus* (MIC = 7,812 µg/ml) a *B. subtilis* (MIC = 62,5 µg/ml) a také proti gramnegativním bakteriím *Vibrio cholerae* (MIC = 31,25 µg/ml) a *K. pneumoniae* (MIC = 62,5 µg/ml). [186]

Obr. 9 *Ecbolium viride* celá rostlina (a) a její kořen (b). [187]



Lignan (+)-**lyoniresinol-3 α -O- β -D-glukopyranosid**, získaný z kůry kořene *Lycium chinense* (Solanaceae), je aktivní proti grampozitivní bakterii *S. aureus* (MIC = 2,5–5 μ g/ml); a je také účinný proti řadě patogenních hub včetně *C. albicans* a *S. cerevisce* (MIC = 5 μ g/ml). U hub způsobuje akumulaci intracelulární trehalózy (jde o stresovou odpověď houby na přítomnost lignanu) a narušuje dimorfní přechodná stádia, která formují pseudohyfy vytvořené při patogenezi. [188]

3.6 FLUOROGLUCINOLY

Helichrysum italicum (Asteraceae) je rostlina, která je endemitem v oblasti Středozemního moře. Extrakty se používají v lidové medicíně při bakteriálních infekcích kůže nebo při zubních kazech. Novější studie se zaměřily na výzkum antibakteriální aktivity fluoroglucinolu **arzanolu**, který byl získán z extraktu svrchních částí rostliny, proti multirezistentním kmenům *S. aureus*. MRSA mají schopnost aktivně vylučovat antibiotika pomocí effluxních pump v cytoplazmatické membráně. Jednoduché, neprenylované deriváty acylfluoroglucinolu mají pouze průměrnou antibakteriální aktivitu, která se ale může zvýšit pomocí C-prenylace. Arzanol má vysokou antibakteriální aktivitu proti multirezistentním kmenům *S. aureus*, díky přítomnosti pyronového substituentu. Hodnoty MIC (1–4 μ g/ml) byly nižší než už kontrolního antibiotika norfloxacinu. Chimerní struktura arzanolu, která

kombinuje dva polyketidové elementy s prenylací a heterodimerizací, je optimem pro dvojí aktivitu – antibakteriální i protizánětlivou. [189]

Hyperforin, prenylovaný derivát fluoroglucinolu, je jednou z hlavních složek *Hypericum perforatum* (Hypericaceae). Etherový extrakt z natě *H. perforatum* je aktivní proti grampozitivním bakteriím. Hyperforin je hlavní antibakteriální složkou extraktu, je aktivní proti MRSA (MIC = 1 µg/ml). Již dříve byla potvrzena také antibakteriální aktivita vodných extraktů *H. perforatum* proti grampozitivním bakteriím včetně MRSA (MIC = 1,3–2,5 mg/ml). [190]

3.7 CHINONY

Rezistence bakterií proti antibiotikům vzrůstá po celém světě a je nutné vytvořit metody, jak potlačit bakterie ve formě biofilmu s vyšším potenciálem vzniku rezistence. Slibnou metodou by mohla být fotodynamická inaktivace (PDI), která využívá spojení světla a fotosenzitizéru k vytvoření fototoxické reakce. Vědci studovali fototoxickou aktivitu **hypericinu** (0,5 µg/ml; dávka světla = 16 J/cm²) *in vitro* samostatně, a potom ještě v kombinaci s acetylcysteinem (AC = 10 mg/ml) proti biofilmu, tvořenému *S. aureus*. AC je mukolytikum; snižuje produkci extracelulární polysacharidové matrix a pomáhá rozkládat již vytvořený biofilm. Samotné působení hypericinu nestačilo na inhibici buněk biofilmu, ale PDI pomocí hypericinu v kombinaci s AC potlačilo již vytvořený biofilm (redukce množství buněk od 5,2 do 6,3 log jednotek). [191]

Nigella sativa (Ranunculaceae) je rostlina, která se již po staletí používá v Asii jako potravní aditivum a také jako léčivá bylina. Semena této rostliny nebo olej, který se ze semen získává, se používají k léčbě horečky, bolesti hlavy, hadího uštknutí nebo revmatických chorob; mají protizánětlivé, imunostimulační, antikancerogenní, antioxidační, hypoglykemické a bronchodilatační účinky. **Thymochinon** (TCH) a **thymohydrochinon** (THCH), získané ze silice *N. sativa*, mají inhibiční aktivitu proti grampozitivním (*S. aureus* – citlivé i rezistentní kmeny) a gramnegativním bakteriím (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. flexneri*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*). Obě dvě látky byly aktivní proti všem testovaným mikroorganismům, TCH prokázal vysokou aktivitu proti *S. aureus*, na inhibici a zabití bakterií stačilo 3 a 6 µg/ml. Na druhé straně, koncentrace THCH nutné k inhibici a zabití *S. aureus*, byly 400 a 800 µg/ml. Aktivity obou látek proti gramnegativním bakteriím byly

slabé; hodnoty MIC a MBC se pohybovaly od 200 do 1600 µg/ml. Obě látky působily proti *S. aureus* synergicky s tradičními antibiotiky – ampicilinem, tetracyklinem, gentamycinem; u gramnegativních bakterií se kromě synergismu objevil také antagonismus. Obě látky by se tedy mohly používat na obranu proti infekcím, buď samostatně nebo v kombinaci s antibiotiky (hlavně proti *S. aureus*). [192]

Cassia occidentalis (Fabaceae) je bylina, která pochází z Brazílie, rozšířená je také v západní Africe, kde je součástí tradiční medicíny. Běžně se používá jako diuretikum, proti horečce, anémii nebo tuberkulóze. Etanolový extrakt z kořene rostliny obsahuje **emodin** a má antibakteriální účinky proti grampozitivním bakteriím *B. subtilis* (0,0078 mg/ml) a *S. aureus* (0,0039 mg/ml), emodin není aktivní proti gramnegativním bakteriím *E. coli* a *K. pneumoniae*. [193]

3.8 FENYLPROPANOIDY

Acteosid, izolovaný z rostliny *Petrea volubilis* (Verbenaceae), má antibakteriální účinnost proti *B. subtilis* (MIC = 5 mg/ml). Dále má také antimykotické účinky, kdy působí inhibičně na *Aspergillus fumigatus*. Není aktivní proti *S. aureus*, *P. aeruginosa* a *E. coli*. [194]

Acteosid, tentokrát izolovaný z rostliny *Marrubium globosum* (Lamiaceae), prokázal antibakteriální účinnost také v další studii. Zkoumala se jeho účinnost proti grampozitivním (*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*) a gramnegativním bakteriím (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. typhi*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*). Acteosid byl účinný proti všem bakteriím, kromě *K. pneumoniae*. Největší aktivitu prokázal proti *P. vulgaris* (MIC = 4 µg/ml). [195]

Ocimum gratissimum (Lamiaceae) je rostlina, široce rozšířená v tropech a subtropích. V lidové medicíně se používá k léčbě infekcí horních cest dýchacích, průjmu, zánětu plic, bolesti hlavy nebo kožních infekcí. Již dříve bylo zjištěno, že čtyři druhy rodu *Ocimum*, které rostou ve Rwandě: *O. canum*, *O. trichodon*, *O. urticifolium* a *O. gratissimum* mají antibakteriální účinky. Silice *O. gratissimum* obsahuje hlavně fenoly, ale také fenylylpropanoidy, má antibakteriální aktivitu a za hlavní složku, zodpovědnou za tuto aktivitu, byl označen **eugenol**. Eugenol inhibuje *S. aureus* při koncentraci 0,75 µg/ml; hodnoty MIC pro *S. flexneri*, *S. enteritidis*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, a *P. mirabilis* jsou

v rozmezí od 3 do 12 µg/ml. Eugenol nebyl účinný jen proti jediné testované bakterii, *P. aeruginosa*. [196]

Bakterie *H. pylori* se podílí na patogenezi zánětu žaludku, peptických vředů nebo rakoviny žaludku. Několik studií potvrdilo, že eradikace této bakterie vede ke zlepšení stavu u pacientů, trpících zánětem žaludku, a také snižuje incidenci výskytu vředů. Léčba antibiotiky je problematická z důvodu existence mnoha rezistentních kmenů *H. pylori*, non-compliance ze strany pacientů a nežádoucích účinků antibiotik (kožní vyrážky), proto se hledají nová neantibiotická léčiva. Eugenol je hlavní složkou silice hřebíčku (*Syzygium aromaticum*, Myrtaceae). **Cinnamaldehyd** je aromatický aldehyd a hlavní složka z extraktu kůry skořicovníku (*Cinnamomum verum*, Lauraceae). Obě tyto látky se nachází v silicích mnoha rostlin a jsou aktivní proti patogenním bakteriím, houbám a virům. Eugenol a cinnamaldehyd inhibují růst všech 30 testovaných kmenů *H. pylori* (MIC = 2 µg/ml) *in vitro*, jejich inhibiční aktivita roste se snižujícím se pH a testované kmeny nejsou schopné si proti nim vytvořit rezistenci ani po 10 pasážováních. [197]

Zubní kaz a periodontitida patří k nejrozšířenějším infekčním onemocněním dutiny ústní. Na vzniku těchto onemocnění se podílí hlavně anaerobní bakterie a několik druhů rodu *Streptococcus*. Cinnamaldehyd je aktivní hlavně proti *S. milleri* a *Prevotella oris* (31,3 a 62,5 µg/ml) a je tedy potenciálním kandidátem pro léčbu orálních infekcí. [198]

3.9 STILBENY

Resveratrol (*trans*—3,4',5—trihydroxystilben) je fytoalexin, který se běžně nachází v potravinách, najdeme ho v červeném víně, hroznech, arašidech nebo borůvkách. Má antioxidační a také antimikrobiální účinky, může se uplatnit při prevenci rakoviny a srdečních chorob. Jeho aktivita proti grampozitivním (*S. aureus*, *B. cereus*, *E. faecalis* a *MRSA*) a gramnegativním bakteriím (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. typhimurium*) byla zkoumána pomocí deskové difúzní a mikrodiluční metody. Resveratrol byl účinný proti všem grampozitivním bakteriím; jeho aktivita proti gramnegativním bakteriím byla slabá (MIC > 400). Nejvíce citlivou bakterií byl *B. cereus* (50 µg/ml), následován *S. aureus* a *E. faecalis* (100 µg/ml). Má bakteriostatické účinky a narušuje buněčný cyklus

bakterií. Resveratrol je tedy potenciálním kandidátem na přírodní antimikrobiální přípravek pro použití v potravinářství i v medicíně. [199]

Další studie přinesla informace o účinnosti resveratrolu a vzorků červeného vína, ve kterých je resveratrol obsažen, proti bakterii *H. pylori*. Resveratrol byl aktivní proti všem 17 testovaným kmenům *H. pylori* (inhibiční zóny byly 16 až 28 mm; MIC = 25 až 100 µg/ml). Resveratrol a červené víno také inhibují enzym ureázu; ureáza je bakteriální enzym produkující amoniak a neutralizující tak kyselé prostředí žaludku, je důležitá pro kolonizaci žaludku bakteriemi a rozšíření infekce. Inhibice je nekompetitivní a je závislá na koncentraci resveratrolu. [200]

Dipterocarpus verrucosus je strom z čeledi Dipterocarpaceae, je to endemit, který najdeme pouze v Indonésii a na Bruneji. Z této rostliny byl izolován trimer resveratrolu s názvem **α -Viniferin**, látka má inhibiční účinek proti bakteriím *S. aureus*, *S. paratyphi* a *E. coli* (MIC = 50 µg/ml). Testování bylo provedeno pomocí diskové difúzní metody a prokázalo antibakteriální účinnost látky. [201]

Z aktivních extraktů získaných z kůry *Shorea hemsleyana* (Dipterocarpaceae) a z kořene *Cyphostemma bainessi* (Vitaceae) byly vyseparovány jejich základní složky; některé z nich měly vysokou aktivitu proti různým kmenům MRSA. Tyto aktivní látky byly identifikovány jako deriváty stilbenu; v extraktu byl obsažen také α -Viniferin, který byl aktivní proti MRSA (MIC = 8–16 µg/ml), mechanismem účinku by mohla být schopnost viniferinu narušovat buněčné membrány bakterií. [202]

Acetonový extrakt z listového prášku *Combretum podii* (Combretaceae) byl separován do 6 frakcí; největší aktivitu měla chloroformová frakce. Tato frakce obsahovala hlavně jednu sloučeninu, účinnou proti *S. aureus*; tato látka byla potom pomocí NMR a MS identifikována jako **combretastatin B5**. Látka je aktivní proti *S. aureus* (MIC = 16 µg/ml), *P. aeruginosa* a *E. faecalis* (125 µg/ml). Aktivita proti *E. coli* je slabá. Koncentrace combretastatinu B5 v listech *C. woodii* je 10 mg/g, což naznačuje možnost použití extraktů z listů proti infekcím, hlavně v chudších oblastech světa s nedostatkem léků. [203]

Pinosylvin, izolovaný z extraktu ze dřeva *Pinus sylvestris* (Pinaceae), má široký rozsah antibakteriální a antifungální aktivity. Je aktivní proti *B. cereus*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *S. infantis*, *Pseudomonas fluorescein*, *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. fumigatus* a *Penicillium brevicompactum* (IC₅₀ = 10–50 µM), pinosylvin nemá žádnou aktivitu jen proti *Lactobacillus plantarum*. Dvě hydroxylové skupiny v pozici meta na aromatickém kruhu A stilbenového skeletu, hrají důležitou roli v antibakteriálním účinku

stilbenů . Dřívější studie přišly s informací, že stilbeny s 3, 5 - dimethoxy skupinami na kruhu A jsou biologicky ještě více aktivní než korespondující 3, 5 - dihydroxy sloučeniny. Pinosylvin dále destabilizuje a oslabuje vnější membránu gramnegativních bakterií, a zvyšuje jejich citlivost k hydrofobnímu antibiotiku novobiocinu. Antibakteriální a antifungální aktivita pinosylvinu není narušena ani v přítomnosti potravin rostlinného nebo živočišného původu (výjimkou je mléko, které neutralizuje aktivitu pinosylvinu). [204]

3.10 MOŘSKÉ PŘÍRODNÍ PRODUKTY

Mořská houba *Luffariella variabilis* (Thorectidae), je tmavě hnědý organismus, který byl poprvé získán z moře u pobřeží ostrova Palau, Západní Karolíny, z hloubky 35 m. Z houby byl pořízen dichlormethanový extrakt, který, stejně jako jeho hlavní účinná složka **manolid**, prokázal antibakteriální aktivitu *in vitro* proti *S. pyogenes* a *S. aureus*. Jeho metabolit **secomanoalid** je účinný *in vitro* proti grampozitivním bakteriím *B. subtilis* a *S. aureus*, nemá účinek na gramnegativní bakterie (*E. coli* a *P. aeruginosa*). [205][206]

12-epi-scalaradial, byl izolován z tonžské houby *Hyrtios erecta* (Thorectidae), kromě protizánětlivé aktivity má i antibakteriální účinky. Pomocí diskové metody byla zjištěna jeho aktivita proti *S. aureus*, *B. subtilis* a *C. albicans* (10 µg/disk). Je účinný i proti MRSA (IC₅₀ = 6,3 µM). [207]

Obr. 10 *Hyrtios erecta*. [208]



Astaxanthin je karotenoid. Je barevný, rozpustný v tucích, najdeme ho v řasách, krillu, krabech, lososech nebo v ptačím peří. Je to hlavně vynikající antioxidant (až 10 krát silnější než ostatní karotenoidy), také má antibakteriální aktivitu proti *S. aureus*, *B. subtilis*,

P. aeruginosa a *S. typhi*. Největší aktivitu měl proti *P. aeruginosa* (inhibiční zóna = 22 mm). [209]

Další studie se zaměřila na výzkum synergického účinku astaxanthinu a vitamínu C proti *H. pylori* u myši. Vitamin C je antioxidant rozpustný ve vodě, je důležitý pro syntézu hormonů, neurotransmiterů, kolagenu, karnitinu a pro vstřebání železa. Při infekcích, způsobených *H. pylori*, se snižuje množství vitamínu C a dalších antioxidantů v žaludeční tkáni. Vitamin C snižuje bakteriální kolonizaci žaludku, má antioxidantní a protizánětlivý účinek; synergický účinek s vitamínem C má astaxanthin – největší účinek proti bakteriální kolonizaci a proti zánětu u myši byl zaznamenán při orální dávce astaxanthinu 100 mg/kg. [210]

Thiocoralin byl izolován z rodu *Micromonospora* (Micromonosporaceae); je to symetrický oktadepsipeptid. Má vysokou aktivitu proti *S. aureus* (MIC = 0,05 µg/ml), *B. subtilis* (MIC = 0,05 µg/ml), *M. luteus* (MIC = 0,03 µg/ml). Tento přírodní produkt je ale také vysoce cytotoxický vůči eukaryotním buňkám; proto se nabízí spíše jeho použití jako cytostatikum (látka se váže na DNA a zastavuje buněčné dělení v S-fázi). [211]

Cribrostain 6 byl izolován z mořské houby rodu *Cribrochalina* (Niphatidae) na Maledivách. Tato přírodní látka je prvním příkladem imidazo-(5, 1-*a*)-isochinolínového alkaloidu; byl syntetizován krátce poté, co byla odhalena jeho struktura. Je aktivní proti řadě gram pozitivních bakterií a to hlavně proti *S. pneumoniae* (MIC = 0,2–5 µg/ml) a vykazuje protinádorovou aktivitu se silnou cytotoxicitou proti buněčným liniím MCF-7, SF-268 a DU-145 (IC₅₀ = 0,21–0,38 µg/ml). [212]

Pregnanové steroidy s vedlejším vinylovým řetězcem reprezentují malou skupinu metabolitů a mořští živočichové, zvaní osmičelí, jsou jejich nejčastějším zdrojem. Z extraktu korálu druhu *Carijou* bylo izolováno několik pregnanových steroidů, z nichž **15β-hydroxypregna-1,4,20-trien-3-on** byl získán poprvé a hned prokázal antibakteriální aktivitu proti řadě bakterií: *S. aureus*, *E. coli*, *B. cereus* nebo *S. albus* (MIC = 1–64 µM). [213]

3.11 LÁTKY RŮZNÉ STRUKTURY

Honokiol, izolovaný z kůry stromů rodu *Magnolia* (Magnoliaceae), se v orientální medicíně používá na léčbu kašle, průjmu nebo alergické rhinitidy. Pomocí diskové difúzní metody byla zjištěna silná antibakteriální aktivita honokiolu proti dvěma původcům akné,

P. acnes a *Propionibacterium granulosum* (MIC = 4 a 3 µg/ml). Honokiol je tedy díky své silné antibakteriální aktivitě a nezjištěným nežádoucím účinkům slibným kandidátem pro léčbu akné. [214]

MRSA je celosvětovým problémem a neustále se hledají nové možnosti, jak s touto bakterií bojovat. Koh a kol., 2013, ve své studii zkoumali antimikrobiální aktivitu 5 xanthonů, izolovaných z oplodí *Garcinia mangostana* (Clusiaceae). **α-mangostin** byl z nich nejúčinnější proti dvěma izolátům MRSA (MIC = 0,78–1,56 µg/ml) a nebyla u něho zjištěna bakteriální rezistence. Mechanismem účinku je jeho schopnost narušovat integritu cytoplazmatické membrány bakterií, což následně vede ke ztrátě důležitých, intracelulárních komponentů. [215]

Cannabis sativa (Canabaceae) je rostlina, u které bylo zjištěno, že obsahuje antibakteriální kannabinoidy, čehož by se dalo využít hlavně dnes, v době antibiotických resistencí. Již dříve byla potvrzena antibakteriální aktivita **cannabidiolu** proti *S. aureus* a *S. pyogenes* (MIC = 1–5 µg/ml). Nově byla objevena také silná inhibiční aktivita cannabidiolu proti několika rezistentním kmenům *S. aureus* s hodnotami MIC = 0,5–1 µg/ml, významně inhibuje hlavně několik kmenů MRSA a také kmeny, rezistentní na fluorochinolony. [216]

4 SOUHRNNÉ TABULKY ANTIBAKTERIÁLNÍCH A PROTIZÁNĚTLIVÝCH AKTIVIT

4.1 Tabulka č. 1 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita alkaloidů

Sloučeniny	Cíle, buňky	IC ₅₀ (μM)	Bakterie	MIC (μg/ml)
Kolchicin	MAPK, CDC42, lidské neutrofilny TNF-α, IL-1, NO	10 ⁻⁸ M	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>B. subtilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	2–8
Akonitin	Vaskulární permeabilita a otoky tlapek, myší buňky	0,2–0,5 mg/kg	—	—
Piperin	IL-6, PGE ₂ a MMP13, synoviální	20 mg/kg	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>P. aeruginosa</i>	14–52
Berberin	IL-8, potkaní buňky NF-κB, iNOS, COX-2, TNF-α, lidské buňky	15 mg/kg 10–50 μmol/l	<i>S. aureus</i> <i>S. sanguis</i> <i>E. coli</i>	1,5–3 mg/ml
Canadin	—	—	<i>S. aureus</i> <i>S. sanguis</i> <i>P. aeruginosa</i>	0,12–0,5
Canadalin	—	—	<i>S. aureus</i> <i>S. sanguis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	0,12–0,5
Berbamin	Otok tlapek + vaskulární permeabilita, myší buňky	20 mg/kg	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0,5 0,5
Palmatin	Otok tlapek + vaskulární permeabilita, myší buňky	20 mg/kg	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0,5 0,5

Columbamin	Otok tlapek + vaskulární	20 mg/kg	<i>S. aureus</i>	20
	permeabilita, myší buňky		<i>S. epidermidis</i>	14
			<i>B. subtilis</i>	20
			<i>E. coli</i>	18
Matrin	COX-1, lidské	31,3	<i>K. pneumoniae</i>	20
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5
			<i>B. subtilis</i>	
Oxymatrin	NF-κB, IL-1, IL-6, TNF-α, lidské	63 mg/kg	<i>P. aeruginosa</i>	62,5
Caulerpin	Otok uší + migrace	100	<i>B. subtilis</i>	
			<i>S. aureus</i>	5–50
	leukocytů, myší buňky	μmol/kg	<i>B. cereus</i>	mg/ml
			<i>E. coli</i>	
Riparin II	Histamin, migrace leukocytů, MPO, TNF-α, IL-1β, potkaní	25–50 mg/kg	<i>E. faecalis</i>	
			—	—
			—	—
Synephrin	NF-κB, ROS, MPO, IL-6, TNF-α, myší	—	<i>E. coli</i>	
			<i>P. aeruginosa</i>	
			<i>S. aureus</i>	2–8
			<i>B. subtilis</i>	
Tryptanthrin	COX-2, lidské	0,83	MRSA	4
	LOX-5, lidské	0,15		
	NO a PGE ₂ , RAW 264,7	—		
Rutacarpin	PGE ₂ , RAW 264,7	1,4	<i>S. aureus</i>	0,25–1
	TNF-α, IL-4, RBL-2H3	—	<i>P. aeruginosa</i>	mg/ml
	NO a iNOS, mikrogliové	—		
	COX-2, HEK293	—		
Dehydroevodiamin	PGE ₂ , COX-2 a NF-κB, RAW 264,7	—	<i>S. aureus</i>	0,25–1
	NO a iNOS, mikrogliové a RAW 264,7	—	<i>P. aeruginosa</i>	mg/ml

Evodiamin	PGE ₂ , RAW 264,7	3,7	<i>S. aureus</i>	0,25–1
	NF-κB, RAW 264,7	1,6	<i>P. aeruginosa</i>	mg/ml
	NO a iNOS, mikrogliové	—		
	TNF-α, IL-4, RBL-2H3	—		
1-methyl-2-(6Z)-6-undecenyl-4(1H)-chinolin	LT, lidské granulocyty	10	—	—
1-methyl-2-(4Z,7Z)-4,7-tridekadienyl-4(1H)chinolin	LT, lidské granulocyty	10,1	—	—
Sinomenin	TNF-α, IL-1β, NF-κB, makrofágy	30	—	—
	NADPH oxidáza, mikrogliové	—		
Fangchinolin	IL-5, lidské	3,7	—	—
Tetrandrin	IL-5, lidské	5,7	MRSA	64
	NO a PGE ₂ , lidské monocyty	1 μg/ml		
	COX-2 a iNOS, monocyty	100		
13-methylberberin	NO, RAW 264,7	11,6	<i>S. aureus</i>	85
	iNOS, TNF-α a COX-2, RAW 264,7	—		
13-ethylberberin	NO, RAW 264,7	9,3	<i>S. aureus</i>	90
	iNOS, TNF-α a COX-2, RAW 264,7	—		
Piperlaktam S	TNF-α a IL-1β, RAW 264,7	4,3 a 8,7	—	—
Brucin	5-HT a PGE ₂ , myši a potkaní	30 mg/kg	<i>E. coli</i>	2–4
			<i>B. subtilis</i>	mg/ml
			<i>S. aureus</i>	

Brucin-N-oxid	5-HT a PGE ₂ , myší a potkaní	200 mg/kg	<i>E. coli</i> <i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i>	2–4 mg/ml
4,8-dimethoxy-1-vinyl-β-karbolin	iNOS a PGE ₂ , RAW 264,7	2 a 0,39	—	—
4-methoxy-1-vinyl-β-karbolin	iNOS a PGE ₂ , RAW 264,7	2,8 a 1,39	—	—
Chelerythrin	NO, PGE ₂ , COX-2, iNOS, TNF-α, IL-6	0,5–1,5	<i>S. aureus</i>	4
Kryptolepin	NO a NF-κB, potkaní	10–40 mg/kg	<i>S. aureus</i>	7,8
Ajudazol A	—	—	<i>M. luteus</i>	12,5
Ajudazol B	—	—	<i>M. luteus</i>	12,5
D-alanylgriseolutediová kyselina	—	—	<i>S. pneumoniae</i>	0,06–0,75
Kapsaicin	NF-κB, monocyty	50	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. subtilis</i> <i>H. pylori</i>	2–64 50

4.2 **Tabulka č. 2** Protizánětlivá a antibakteriální aktivita flavonoidů

Sloučeniny	Cíle, buňky	IC₅₀ (μM)	Bakterie	MIC (μg/ml)
Luteolin	TNF-α, ICAM-1, IL-6, RAW 264,7	<1	<i>B. subtilis</i>	0,04
			<i>S. aureus</i>	0,04
	TNF-α, RBL-2H3	5,8	<i>P. aeruginosa</i>	0,04
	β-hexosaminidáza a IL-4, RBL-2H3	3 a 3,7	<i>E. coli</i>	0,04
			<i>S. mutans</i>	mg/ml
	15-LOX, králičí retikulocyty	0,6	<i>S. salivarius</i>	12,5
		<i>P. gingivalis</i>	12,5	
Kvercetin	TNF-α, IL-6, RAW 264,7	<5	<i>F. nucleatum</i>	0,625–
	TNF-α a IL-4, RBL-2H3	5,6	<i>P. gingivalis</i>	1,25
		a 7,5	<i>A. viscosus</i> <i>A. naeslundii</i>	
Baicalin	NO, iNOS a TNF-α, RAW 264,7	—	<i>E. coli</i>	6,2 mm
	IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α, mononukleární	3–50	<i>S. aureus</i>	15,1 mm
			<i>S. anatum</i>	8,6 mm
	ROS, neutrofily, monocyty	1,5–64,5	<i>B. cereus</i>	10,9 mm
	IL-6, IL-8, sítnice	1–40		
Baicalein	IL-1β, TNF-α, ELAM-1, ICAM-1, endotelové	2,4–9,7	<i>E. coli</i>	6,2 mm
			<i>S. aureus</i>	15,1 mm
	ROS, neutrofily, monocyty	1,5–64,5	<i>S. anatum</i>	8,6 mm
	IL-6, IL-8, sítnice	1–40	<i>B. cereus</i>	10,9 mm
	15-LOX, králičí retikulocyty	1		
Wogonin	NO a iNOS, TNF-α, RAW 264,7	31	<i>E. coli</i>	6,2 mm
			<i>S. aureus</i>	15,1 mm
			<i>S. anatum</i>	8,6 mm
			<i>B. cereus</i>	10,9 mm
Genistein	TNF-α, IL-6, RAW 264,7	5	<i>S. aureus</i>	125
Naringenin	TNF-α, J744,1	—	<i>S. aureus</i>	234
			<i>E. coli</i>	200
			<i>P. putida</i>	200

			<i>S. enterica</i>	200
Eriodictyol	TNF- α , J744.1	—	<i>E. coli</i>	200
	NO, IL-6, MIP-1, MIP-2, COX-	2,5	<i>P. putida</i>	200
	2, NF- κ B, makrofágy		<i>S. enterica</i>	200
Hesperetin	TNF- α , J744.1	—	<i>E. coli</i>	200
			<i>P. putida</i>	200
			<i>S. enterica</i>	200
Panduratin	NO a iNOS, RAW 264.7	0,175	<i>S. mutans</i>	8
A	PGE ₂ a COX-2, RAW 264.7	0,019	<i>S. sanguis</i>	8
	PPAR α/δ , myší	0,1–1	<i>S. aureus</i>	0,1–2
	IL-1 β , NF- κ B, IL-4, IL-5, IgE,	1	<i>E. faecium</i>	0,1–2
	lidské		<i>E. faecalis</i>	2
Gemichalkon A	β -glukorinidáza a histamin,	—	—	—
	potkaní	—		
	β -glukorinidáza a lysozym,	8		
	potkaní			
	ROS			
Gemichalkon B	β -glukorinidáza a histamin,	—	—	—
	potkaní	—		
	β -glukorinidáza a lysozym,			
	potkaní			
Apigenin	NO, COX-2, NF- κ B,	10	<i>S. aureus</i>	25
	mikrogliové	10		
	NF- κ B, TNF- α , IL-8, IL-1 β ,			
	monocyty	5,3 a 3,6		
	TNF- α a IL-4, RBL-2H3	7,7		
	NO, RAW 264,7			
Diosmetin	β -hexosaminidáza, RBL-2H3	2,1	<i>H. pylori</i>	80
	TNF- α a IL-4, RBL-2H3	5,3 a 3		
	NO, RAW 264,7	8,9		
Fisetin	β -hexosaminidáza, RBL-2H3	3	<i>S. aureus</i>	32
	TNF- α a IL-4, RBL-2H3	4,2a 3,8	<i>B. subtilis</i>	32
	15-LOX, králičí retikulocyty	1,8	<i>B. cereus</i>	32

Chrysin	COX-2, makrofágy	2,5	<i>S. aureus</i>	234
				0,4 mg/ml
			<i>E. coli</i>	6,25
			<i>B. subtilis</i>	6,25
Xanthohu mol	NO, iNOS, IL-12, NF-κB, makrofágy	10 µg/ml	<i>S. aureus</i>	15,6
			<i>S. mutant</i>	12,5
			<i>S. salivarius</i>	12,5
			<i>S. sanguis</i>	12,5
Galangin	COX -2, LOX a PGE ₂ , potkaní	30–60 mg/kg	MRSA	0,16
			<i>Enterococcus</i>	mg/ml
			<i>sp.</i>	0,24
			<i>P. aeruginosa</i>	mg/ml
				0,17 mg/ml

4.3 Tabulka č. 3 Protizánětlivá a antibakteriální aktivita terpenoidů

Sloučeniny	Cíle, buňky	IC ₅₀ (µM)	Bakterie	MIC (µg/ml)
Xanthorrhizol	COX-2, iNOS, ODC a	2–6 µmol	<i>S. mutans</i>	2–4
	NF-κB, myší		<i>S. sobrinus</i>	
Kurkumin	COX-2, iNOS, LOX a	20	<i>B. subtilis</i>	16
	NF-κB, lidské		<i>H. pylori</i>	5–50
Ent-7α,14β- dihydroxykaur-16-en- 15-on	NF-κB a NO, RAW	0,11 a	<i>M. tuberculosis</i>	3,125–
	264,7	0,26		50
Ent-18-acetoxy-7α- hydroxykaur-16-en-5- on	NF-κB a NO, RAW	0,10 a	<i>M. tuberculosis</i>	3,125–
	264,7	0,21		50

Ent-1β-acetoxy-7α,14β-dihydroxykaur-16-en-15-on	NF- κ B a NO, RAW 264,7	0,42 a 0,47	<i>M. tuberculosis</i>	3,125– 50
Ent-18-acetoxy-7α,14β-dihydroxykaur-16-en-15-on	NF- κ B a NO, RAW264,7	0,07 a 0,15	<i>M. tuberculosis</i>	3,125– 50
Karnosol	NO a iNOS, RAW 264,7 PMNL a 5-LOX	9,4 7 a 0,1	MRSA <i>S. mutans</i> <i>S. sobrinus</i> <i>S. salivarius</i>	16–64 35–75 35–75 35–75
Friedelin	TNF- α , IL-6 a iNOS, potkaní	35 mg/kg	<i>S. aureus</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	0,25–1 mg/ml
Sugiol	Pro-IL-1 β , IL-1 β a TNF- α , J774A,1	10 mM	MRSA <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	31,3
Ferruginol	COX a iNOS, myší	2,784 a 1,501	MRSA <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	6,3–12,5
Triptolid	COX-2, iNOS a IL- 1 β , makrofágy	0,03; 0,042 a 0,01	—	—
Tripdiolid	COX-2, iNOS a IL- 1 β , makrofágy	0,03; 0,05 a 0,03	—	—
Agnusid	COX-2, volný enzym	0,026 mg/ml	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	12,5
Kostunolid	NO a NF- κ B, RAW 264,7	0,43 a 0,25	<i>M. tuberculosis</i>	6,25 mg/l

Molefantin	HNE, indukované	2,56 a	<i>S. aureus</i>	12 mm
	PAF	2,92	<i>P. aeruginosa</i>	
	a fMLP, neutrofilý		<i>E. coli</i>	
Oleanolová kyselina	Fosfolipáza A ₂ , lidské,	3,08–7,78	<i>S. aureus</i>	4–64
	hadí jed		<i>E. faecalis</i>	mg/l
Ursolová kyselina	COX-2, myší	30	<i>S. aureus</i>	4–64
			<i>E. faecalis</i>	mg/l
Menthol	TNF- α , IL-6, MPO a SOD, potkaní	50 mg/kg	<i>S. aureus</i>	0,5–3
			<i>S. epidermidis</i>	
			<i>B. subtilis</i>	
			<i>M. luteus</i>	
			<i>E. coli</i>	
			<i>P. aeruginosa</i>	
Thymol	COX-1 a COX-2, volné enzymy	0,2 a 1	<i>S. aureus</i>	0,25–1
			<i>S. epidermidis</i>	
			<i>B. subtilis</i>	
			<i>M. luteus</i>	
			<i>E. coli</i>	
			<i>P. aeruginosa</i>	
Citral	NF- κ B, iNOS a NO,	13,18	<i>H. influenzae</i>	3,13–
	RAW 264,7	μ g/ml	<i>S. aureus</i>	6,25
	TNF- α , IL-6 a IL-1 β ,		<i>Streptococci</i>	mg/l
	lidské	0,00625		
1,8 – cineol	LT, TNF- α a IL-1 β , lidské	200 mg	<i>H. influenzae</i>	25 mg/l
			<i>S. aureus</i>	
			<i>Streptococci</i>	
Terpinen-4-ol	TNF- α , IL-8, IL-10,	0,1 a	<i>H. influenzae</i>	12,5–25
	IL-1 β , PGE ₂ a IL-2,	0,01%	<i>S. aureus</i>	mg/l
	monocyty		<i>streptococci</i>	
Geraniol	Adheze neutrofilů, lidské	0,0125%	<i>H. influenzae</i>	6,25–
			<i>S. aureus</i>	12,5
			<i>streptococci</i>	mg/l

4.4 **Tabulka č. 4** Protizánětlivá a antibakteriální aktivita mastných kyselin a steroidů

Sloučeniny	Cíle, buňky	IC ₅₀ (μM)	Bakterie	MIC (μg/ml)
α-Linolenová kyselina	COX-2, volný enzym	12	<i>S. aureus</i>	0,05–0,4 mM
			<i>S. pyogenes</i>	
			<i>H. pylori</i>	0,5 mM
			<i>P. gingivalis</i>	2,44–39,06
			<i>P. intermedia</i>	2,44–39,06
			<i>A. segnis</i>	2,44–39,06
Dokosahexenová kyselina	COX-2, volný enzym	9,8	<i>P. gingivalis</i>	2,44–39,06
			<i>P. intermedia</i>	
			<i>A. segnis</i>	
			<i>P. acnes</i>	32 mg/l
Eikosapentenová kyselina	COX-2, volný enzym	7,1	<i>P. gingivalis</i>	2,44–39,06
			<i>P. intermedia</i>	
			<i>A. segnis</i>	
			<i>P. acnes</i>	32 mg/l
(Z)-5-thia-8,11,14,17-eikosatetraenová kyselina	COX-2, volný enzym	3,9	—	—
(7)-13-hydroxy-10-oxo-trans-11-oktadecenová kyselina	iNOS, TNF-α, IL-6 a COX-2	—	—	—
Guggulsterol	IFN-γ, IL-12, TNF-α, IL-1β a NO	—	—	—
Guggulsteron	COX-2, MMP-9 a NF-κB	500 mg/kg	—	—
Neridienon A	ICAM-1, A549	7	—	—

4.5 **Tabulka č. 5** Protizánětlivá a antibakteriální aktivita lignanů a fluoroglucinolů

Sloučeniny	Cíle, buňky	IC ₅₀ (μM)	Bakterie	MIC (μg/ml)
Sauchinon	NO, iNOS, TNF-α a COX-2, RAW 264,7	1–30	—	—
Diphyllin acetylapiosid	LTB ₄ , 5-HETE a LT	0,6; 0,7 a 0,5	—	—
Manassantin A	ICAM-1 a Stat3, lidské	30	—	—
Manassantin B	ICAM-1 a Stat3, lidské	30	—	—
Sibyllenon	5-LOX, volný enzym	18,6	—	—
Arktigenin	iNOS a NO, RAW 264,7 TNF-α, NF-κB a IL-6, RAW 264,7	10 a 8,4 19,6 a 25	—	—
Heyneanol A	LTB ₄ , lidské	—	MRSA <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E. faecium</i>	2 2–4
Garciniellipton M	β-glukoronidáza a histamin, žírné buňky	13,6 a 19	—	—
Arzanol	HIV-1-LTR, T buňky IL-1β a TNF-α, lidské monocyty IL-6, IL-8 a PGE ₂ , lidské monocyty	5 5,6 a 9,2 13,3; 21,8 a 18,7	MRSA	1–4 μg/l
Hyperforin	5-LOX a LTB ₄ , neutrofily COX-1, lidské trombocyty PGE ₂ syntáza, lidské	1 3 0,03–1	MRSA	1
Ecbolin A	—	—	<i>S. aureus</i> <i>B. subtilis</i> <i>V. cholerae</i> <i>K. pneumoniae</i>	7,812 62,5 31,25 62,25
(+)-	—	—	<i>S. aureus</i>	2,5–5

**lyoniresinol-3 α -
O- β -D-
glukopyranosid**

4.6 **Tabulka č.6** Protizánětlivá a antibakteriální aktivita chinonů a fenylpropanoidů

Sloučeniny	Cíle, buňky	IC₅₀ (μM)	Bakterie	MIC (μg/ml)
Hypericin	NF- κ B, TNF- α , HeLa a TC10 IL-12, makrofágy	1 μ g/ml 1,45 μ g/ml	<i>S. aureus</i>	0,5
Maesanin	5-LOX, volný enzym	0,5	—	—
Thymohydrochinon	COX-1 a COX-2, volný enzym	0,1 a 1	<i>S. aureus</i> <i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	400 200
Thymochinon	COX-2, volný enzym	0,3	<i>S. aureus</i> <i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	3 200
Emodin	NF- κ B a I κ B, HVEC MMP-9, ERK, JNK	—	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i>	0,0078 mg/ml 0,0039 mg/ml
Acteosid	NO, iNOS a AP-1, RAW 264,7	—	<i>B. subtilis</i>	5 mg/ml

Cinnamaldehyd	IL-1 β , TNF- α , makrofágy	24–80	<i>H. pylori</i>	2
	a monocyty		<i>S. milleri</i>	31,3
	ROS, JNK a ERK, makrofágy		<i>P. oris</i>	62,5
	NF- κ B a IRF3, makrofágy	20–50		
Eugenol	5-LOX a LTB ₄ , PMNL	30	<i>S. aureus</i>	0,75
	Tromboxany a PGE ₂ , lidské	30–120	<i>P. mirabilis</i>	3–12
			<i>E. coli</i>	
			<i>S. flexineri</i>	
			<i>H. pylori</i>	2

4.7 **Tabulka č.7** Protizánětlivá a antibakteriální aktivita stilbenů, mořských produktů a různých struktur

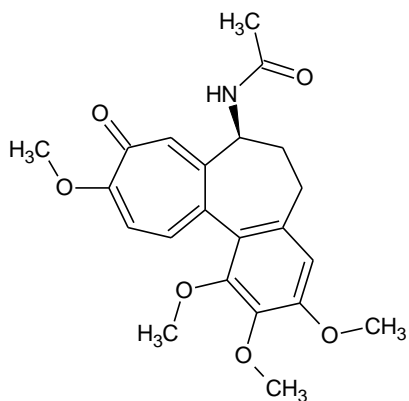
Sloučeniny	Cíle, buňky	IC ₅₀ (μ M)	Bakterie	MIC (μ g/ml)
Resveratrol	TNF- α , IL-6, IL-8 a COX-2, žírné buňky	10	<i>B. cereus</i>	50
			<i>S. aureus</i>	100
	NF- κ B, žírné buňky	50	<i>E. faecalis</i>	100
			<i>H. pylori</i>	25
α-Viniferin	COX-2, volný enzym	4,9	<i>S. aureus</i>	50
	iNOS a NO, RAW 264,7	2,7 a 4,7	<i>E. coli</i>	50
	STAT-1, makrofágy	1–10	<i>S. paratyphi</i>	50
	ERK, JAK, MIG, IP-10, makrofágy	3; 4,6 a 5,7	MRSA	8–16
3,3',4',5-tetra-trans-hydroxystilben	COX-1 a COX-2, volné enzymy	4,713 a 0,0113	—	—
3,3',4,4',5,5'-hexahydroxy-trans-stilben	COX-1 a COX-2, volné enzymy	0,748 a 0,00104	—	—

Pinosylvin	iNOS a NO, lidské	15 a 13	<i>S. aureus</i>	10–50
	otok tlapek, myši	100 mg/kg	<i>B. cereus</i>	
			<i>E. coli</i>	
			<i>S. infantis</i>	
			<i>L. monocytogenes</i>	
Combretastatin	—	—	<i>S. aureus</i>	16
B5				
Didemnilakton A	5-LOX, PMNL	9,4	—	—
Didemnilakton B	5-LOX, PMNL	8,5	—	—
Manoalid	PLA ₂ , volný enzym	1,7	<i>S. aureus</i>	—
	PLA ₂ , hadí jed	0.03	<i>S. pyogenes</i>	—
Secomanoalid	PLA ₂ , volný enzym	—	<i>S. aureus</i>	—
			<i>B. subtilis</i>	—
Farnesylmanoalid	PLA ₂ , včelí jed	0,9	—	—
	PLA ₂ , lidská synoviální	0,5	—	—
Cacospongiolidy	PLA ₂ , lidská	—	—	—
B				
Cacospongiolidy	PLA ₂ , synoviální	1,4	—	—
E				
Scalaradial	PLA ₂ , včelí jed	0,07	<i>M. tuberculosis</i>	58 μM
	sPLA ₂ , lidská	5,4		
	rekombinantní	0,05		
Astaxanthin	NF-κB, TNF-α, iNOS a COX-2, mikrogliové	1–10	<i>H. pylori</i>	100 mg/kg
			<i>S. aureus</i>	22 mm
			<i>B. subtilis</i>	22 mm
			<i>P. aeruginosa</i>	22 mm
Asciathiazon B	Superoxidy, neutrofilny	0,44	—	—
Scytonemin	Kináza 1 a PKC β1	2,3 a 5,4	—	—
12-epi-scalaradial	LTB ₄ a PGE ₂ , lidské keratynocyty	159	<i>S. aureus</i>	10
			<i>B. subtilis</i>	10

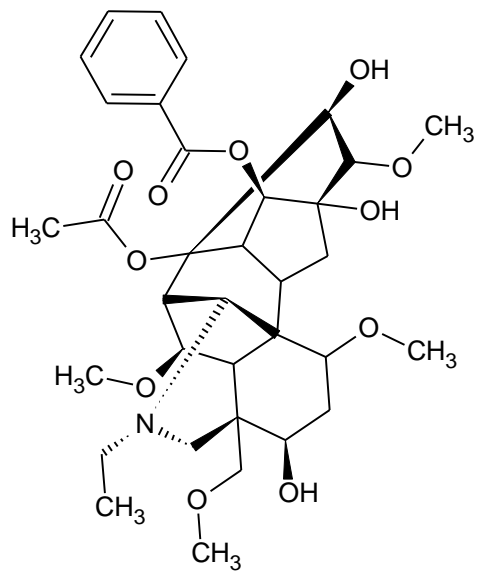
			MRSA	6,3 μ M
Thiocoralin	—	—	<i>M. luteus</i>	0,03
			<i>B. subtilis</i>	0,05
			<i>S. aureus</i>	0,05
Criprostain 6	—	—	<i>S. pneumoniae</i>	0,2–5
15β- hydroxypregna- 1,4,20-trien-3-on	—	—	<i>S. aureus</i>	0,063 μ M
			<i>S. albus</i>	1 μ M
			<i>E. coli</i>	1 μ M
Honokiol	NO a TNF- α , makrofágy	10	<i>P. acnes</i>	4
			<i>P. granulosum</i>	3
α-mangostin	NO a PGE ₂ , RAW 264,7	12,4; 11,8	MRSA	0,78–1,56
Cannabidiol	PGE ₂ , NO a iNOS	—	<i>S. aureus</i>	1–5
	TNF- α a IFN- γ	—	<i>S. pyogenes</i>	1–5
			MRSA	0,5–1

5 SEZNAM CHEMICKÝCH STRUKTUR

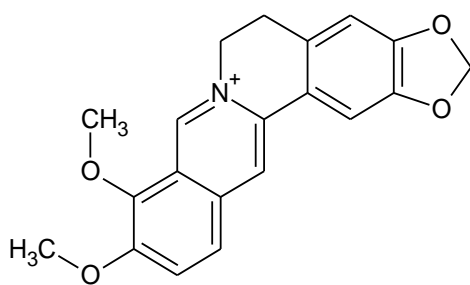
5.1 Chemické struktury alkaloidů



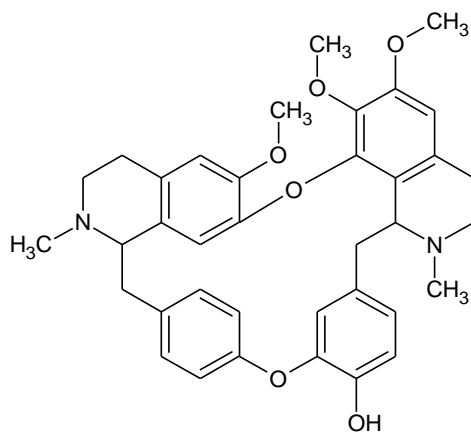
Kolchicin



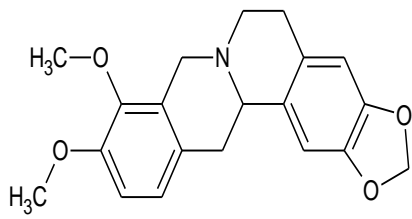
Akonitin



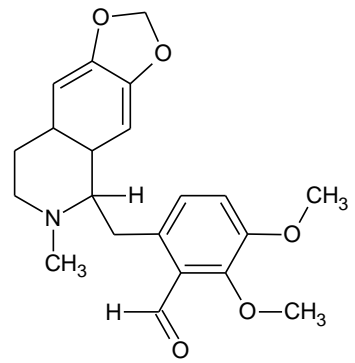
Berberin



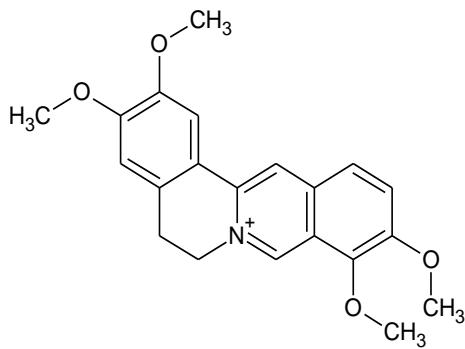
Berbamin



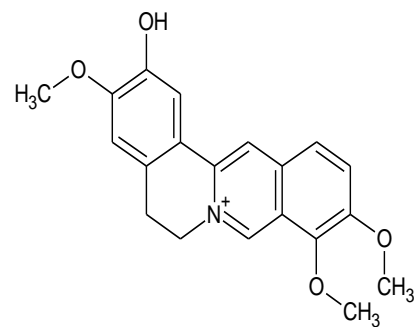
Canadin



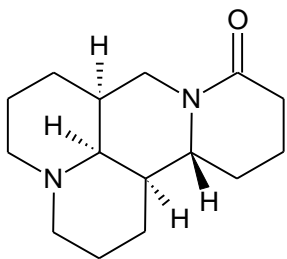
Canadalin



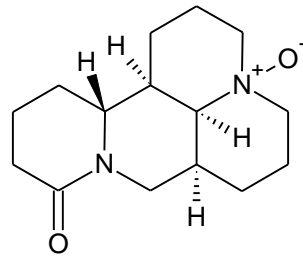
Palmatin



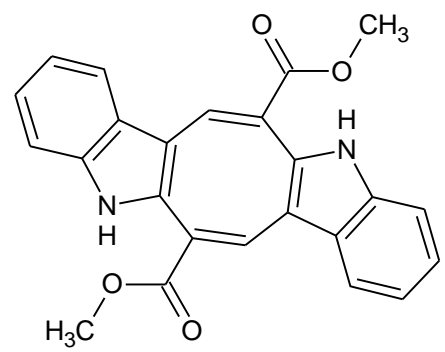
Columbamin



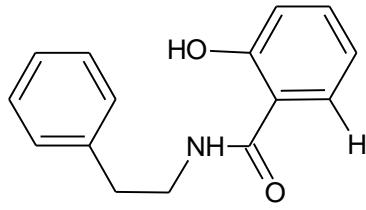
Matrin



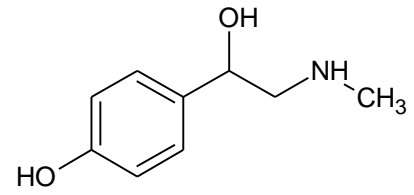
Oxymatrin



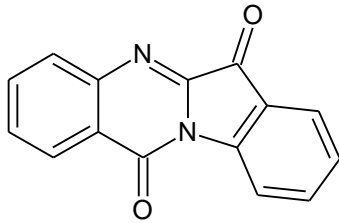
Caulerpin



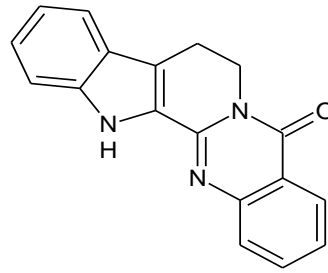
Riparin II



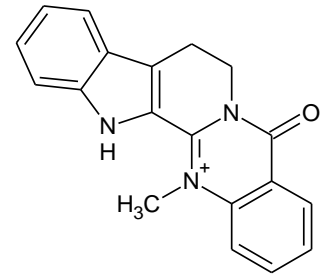
Synephrin



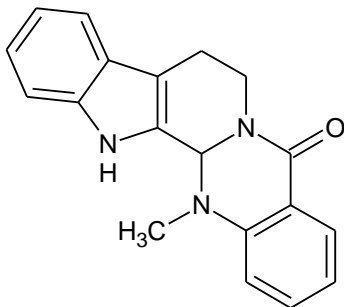
Tryptanthrin



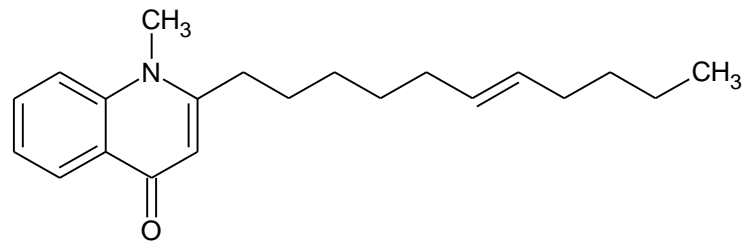
Rutacarpin



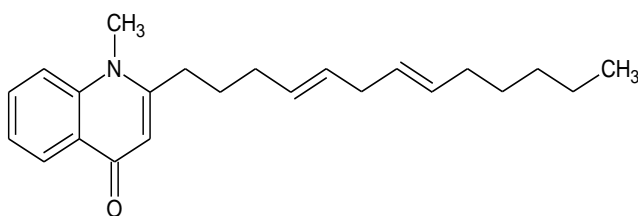
Dehydroevodiamin



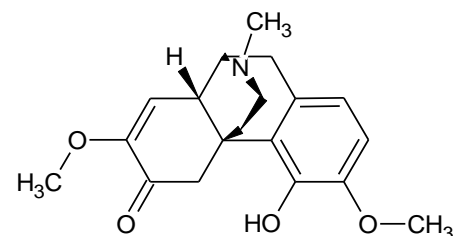
Evodiamin



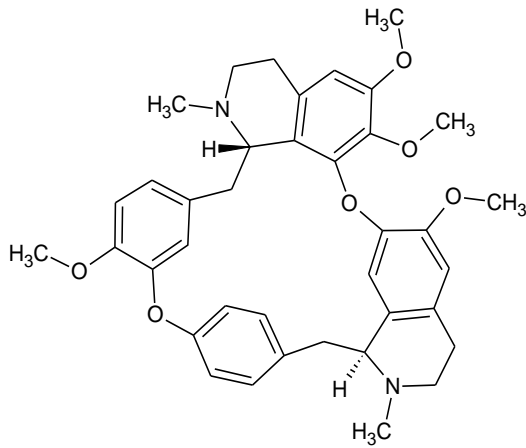
1-methyl-2-(6Z)-6-undecenyl-4(1H)-quinolin



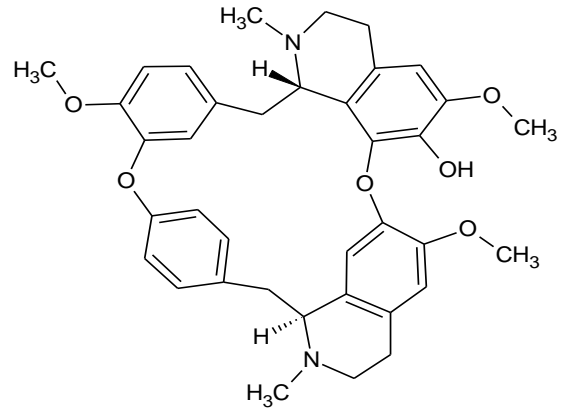
1-methyl-2-(4Z,7Z)-4,7-tridekadienyl-4(1H)quinolin



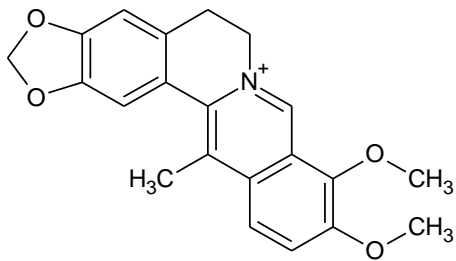
Sinomenin



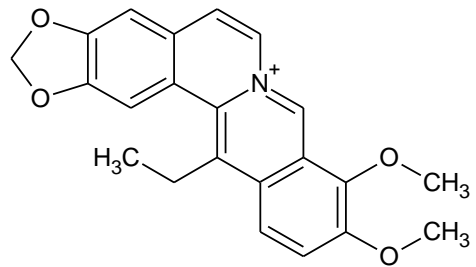
Tetrandrin



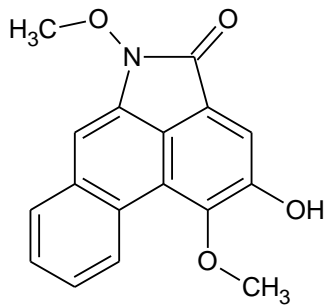
Fangchinolin



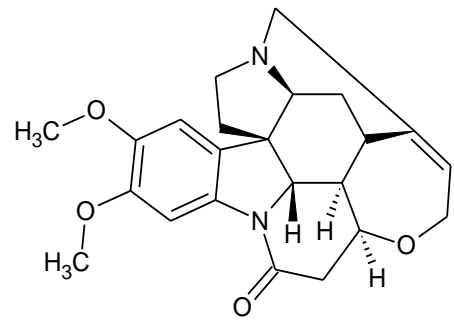
13-methylberberin



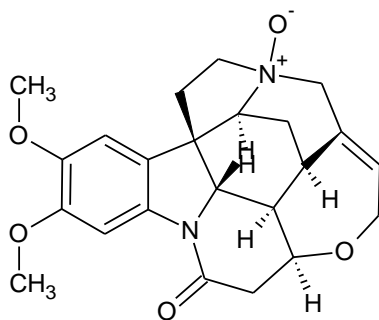
13-ethylberberin



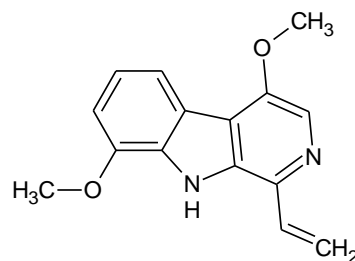
Piperlaktam-S



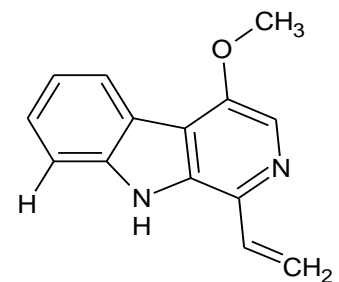
Brucin



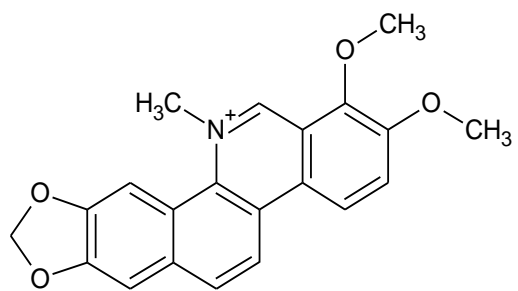
Brucin-N-oxid



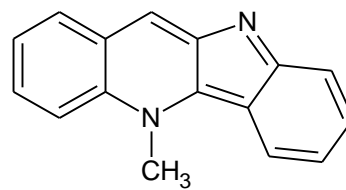
4,8-dimethoxy-1-vinyl- β -karbolin



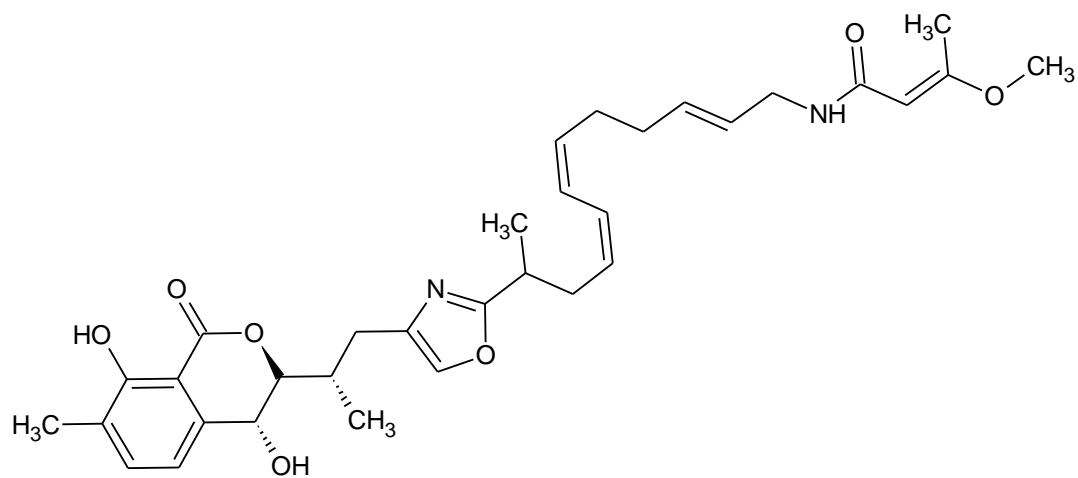
4-methoxy-1-vinyl- β -karbolin



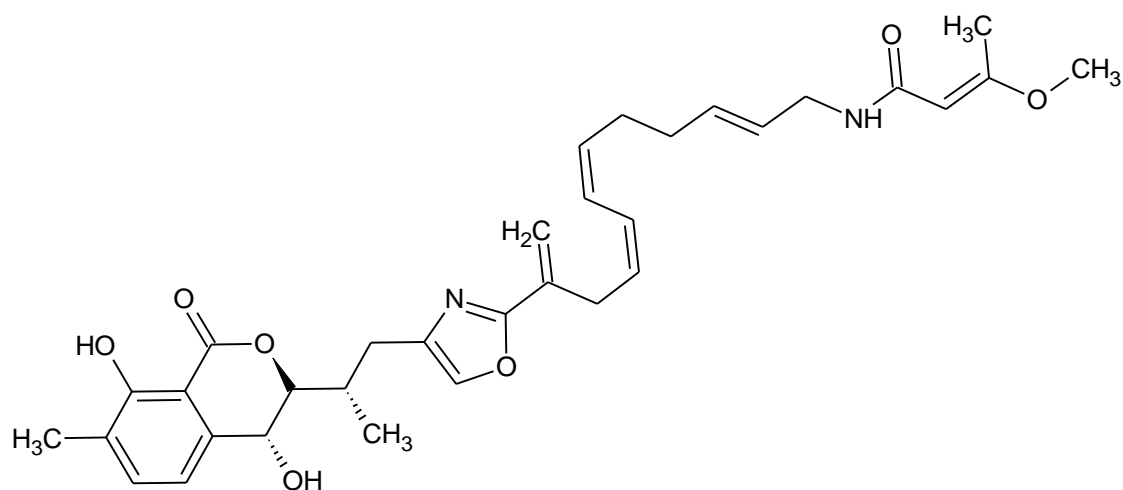
Chelerythrin



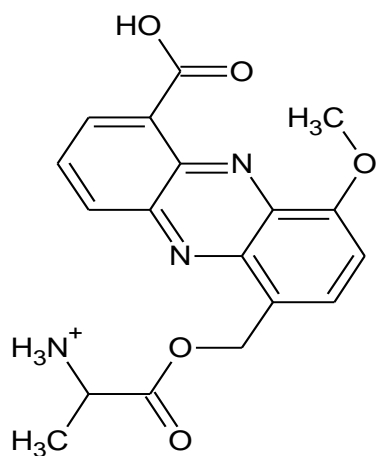
Kryptolepin



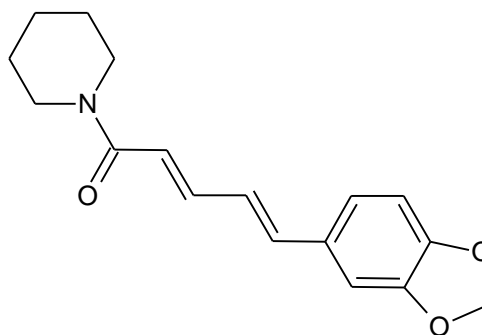
Ajudazol A



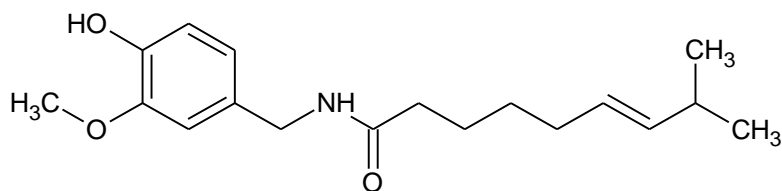
Ajudazol B



D-alanylgriseoluteiová kyselina

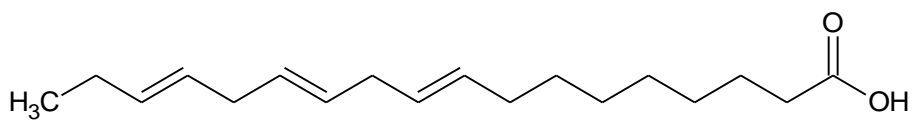


Piperin

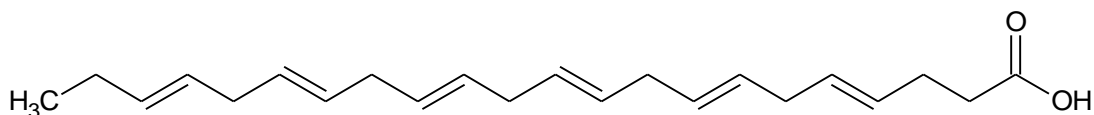


Kapsaicin

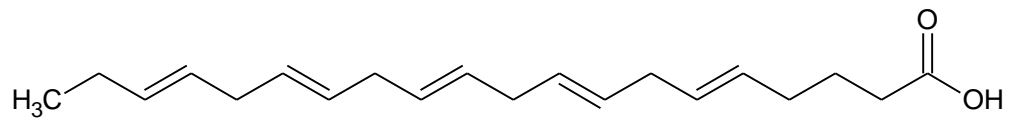
5.2 Chemické struktury mastných kyselin a steroidů



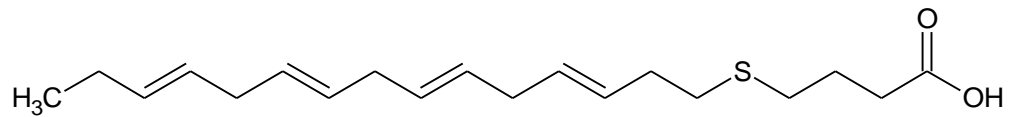
α -Linolenová kyselina



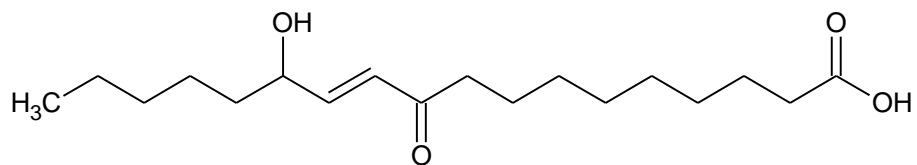
Dokosahexenová kyselina



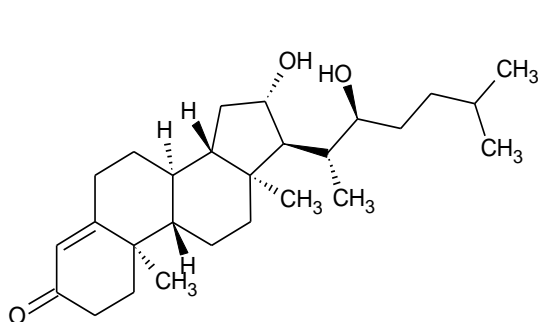
Eikosapentenová kyselina



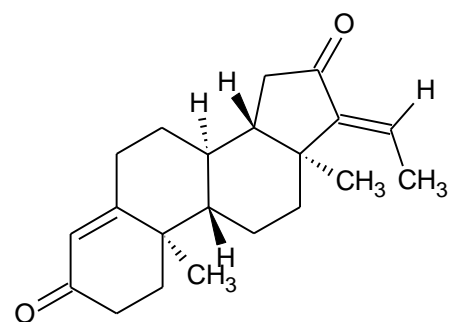
(Z)-5-thia-8,11,14,17-eikosatetraenová kyselina



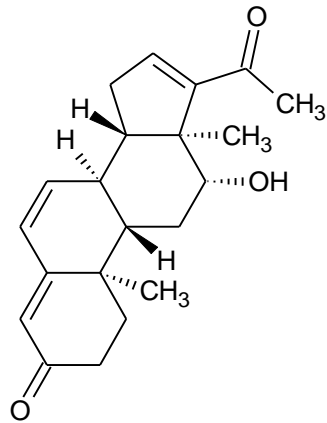
13-hydroxy-10-oxo-trans-11- oktadecenová kyselina



Guggulsterol

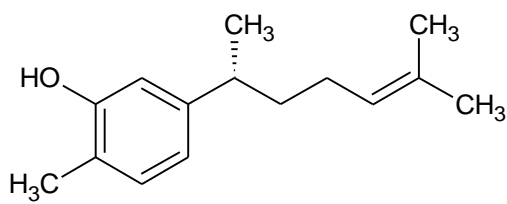


Guggulsteron

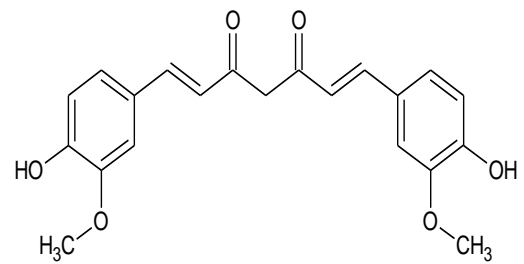


Neridienon A

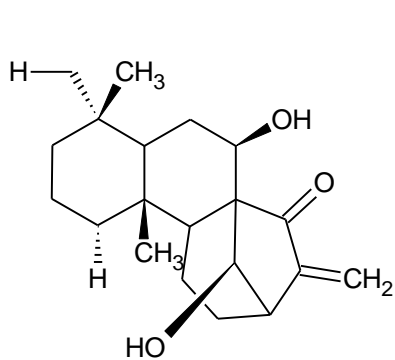
5.3 Chemické struktury terpenoidů



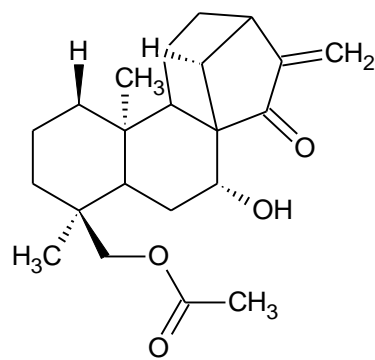
Xanthorrhizol



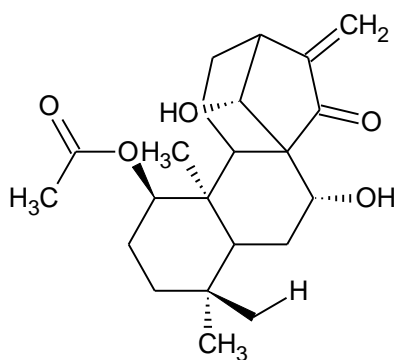
Kurkumin



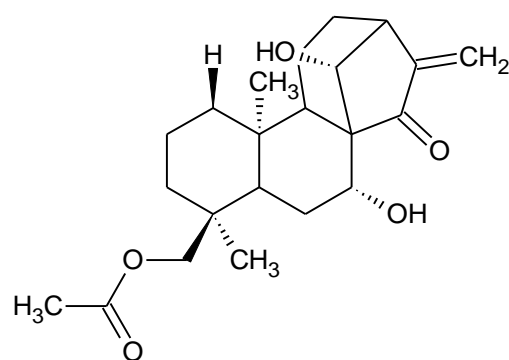
Ent-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on



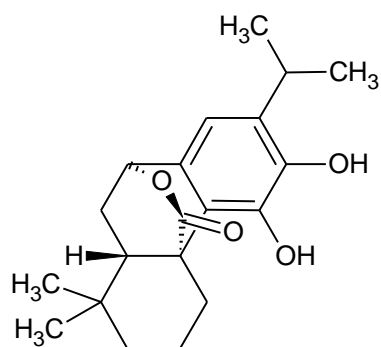
Ent-18-acetoxy-7 α -hydroxykaur-16-en-5-on



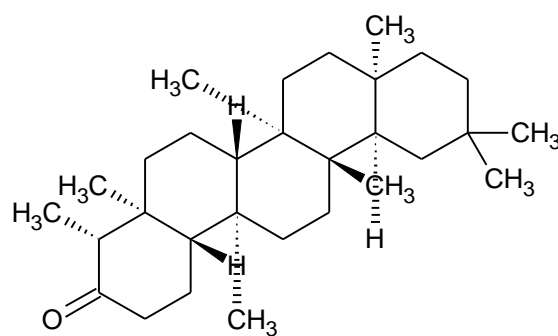
Ent-1β-acetoxy-7α,14β-dihydroxykaur-16-en-15-on



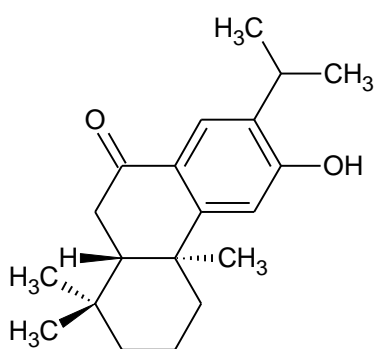
Ent-18-acetoxy-7α,14β-dihydroxykaur-16-en-15-on



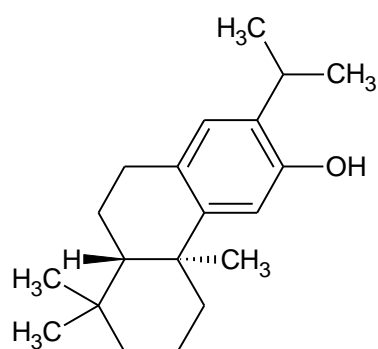
Carnosol



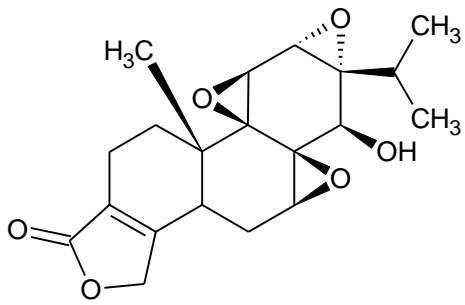
Friedelin



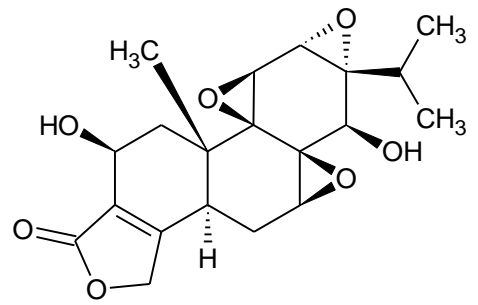
Sugiol



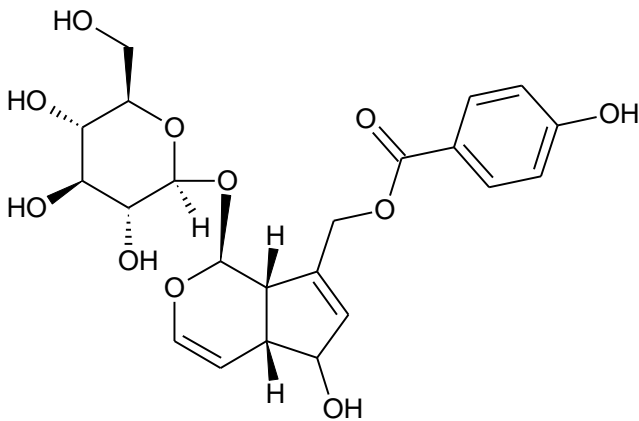
Ferruginol



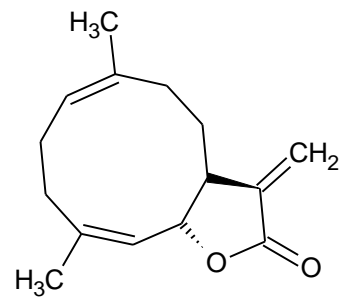
Triptolid



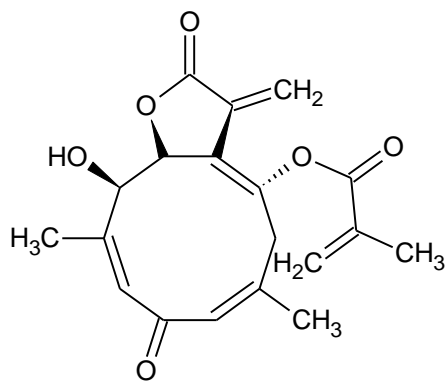
Triptolidiol



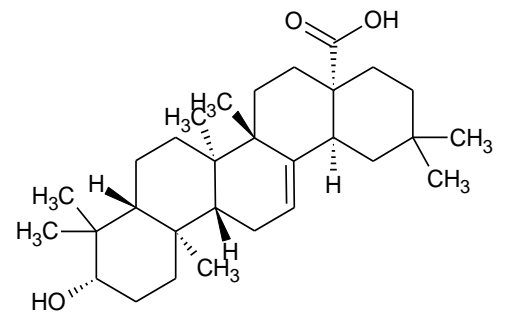
Agnusid



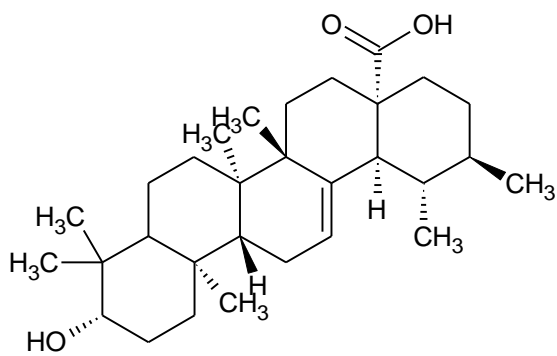
Kostunolid



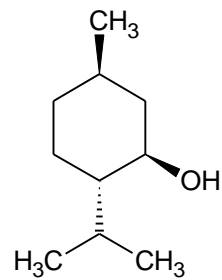
Molefantin



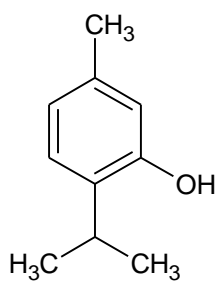
Oleanolová kyselina



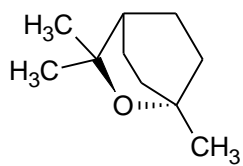
Ursolová kyselina



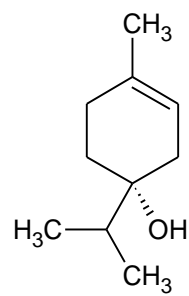
Menthol



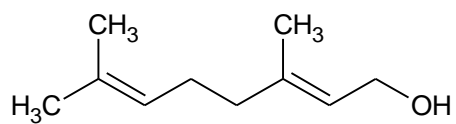
Thymol



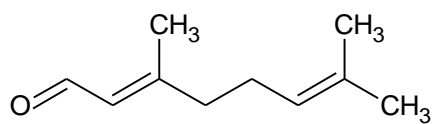
1,8-cineol



Terpinen-4-ol

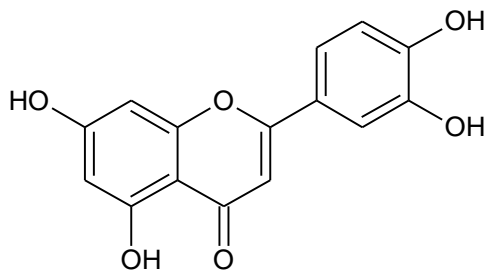


Geraniol

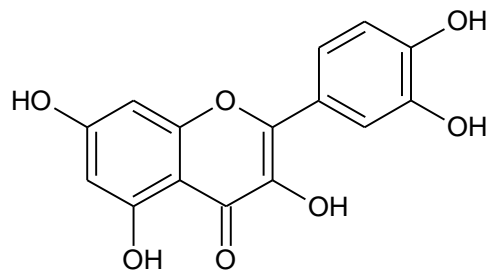


Citral

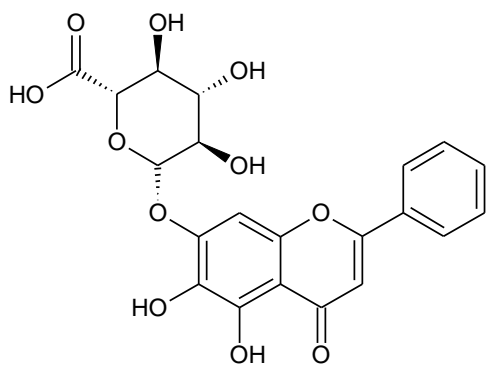
5.4 Chemické struktury flavonoidů



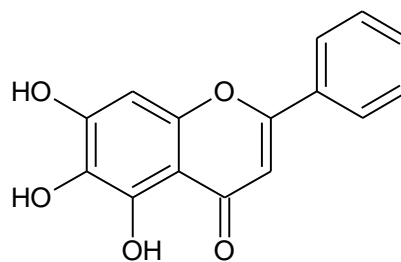
Luteolin



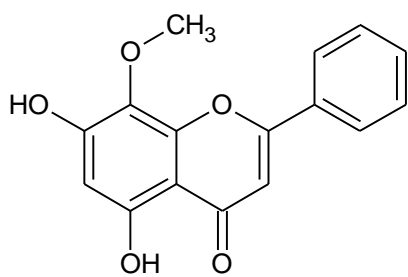
Kvercetin



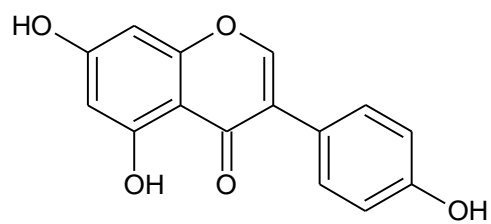
Baicalin



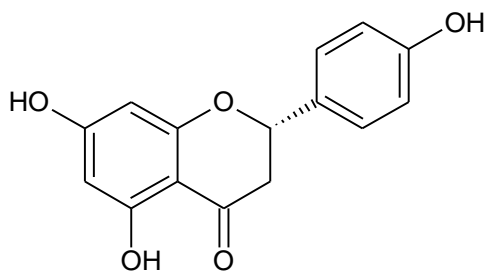
Baicalein



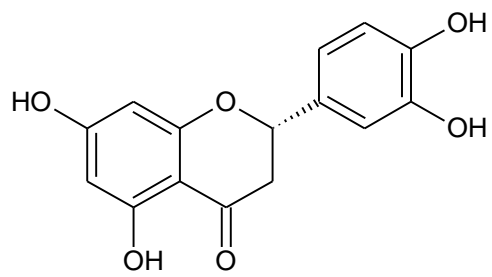
Wogonin



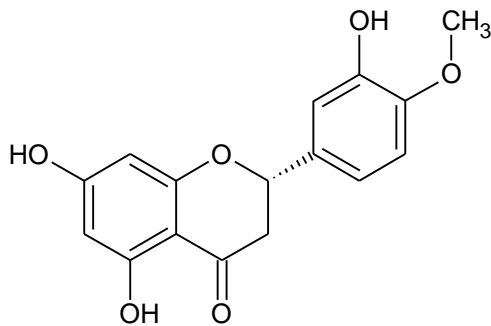
Genistein



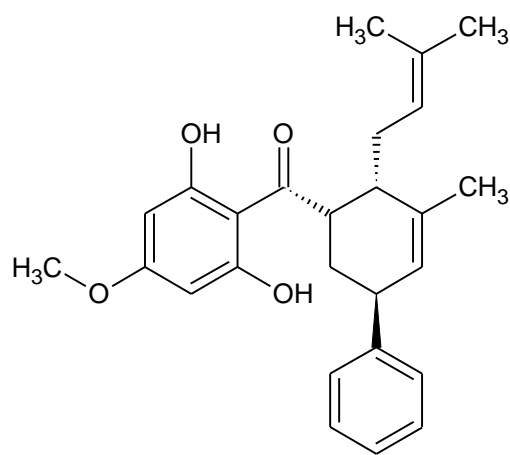
Naringenin



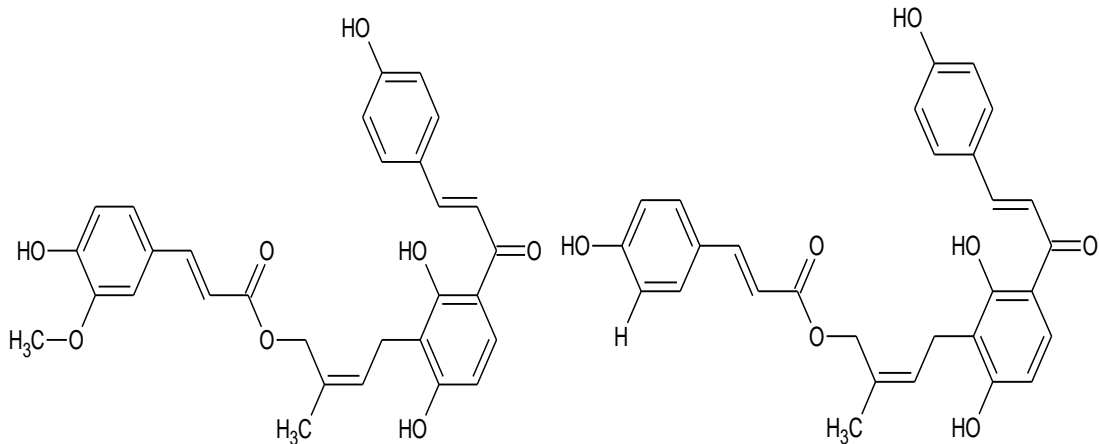
Eriodictyol



Hesperetin

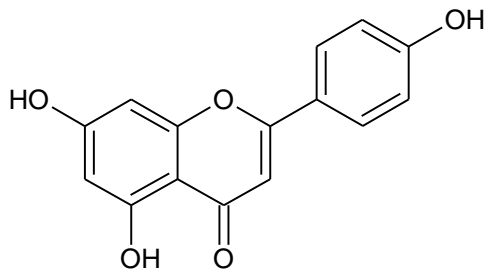


Panduratin A

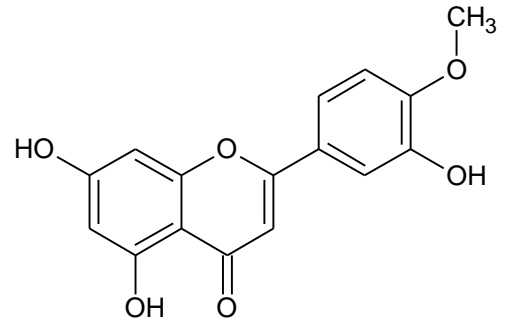


Gemichalkon A

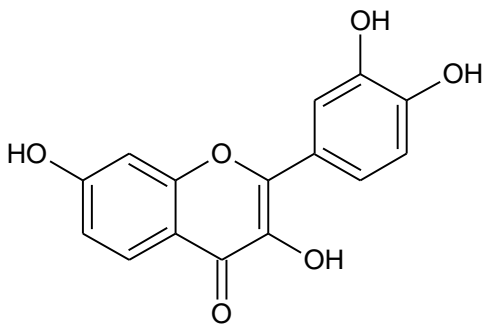
Gemichalkon B



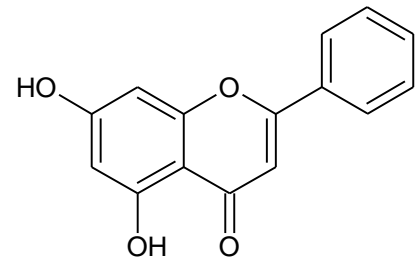
Apigenin



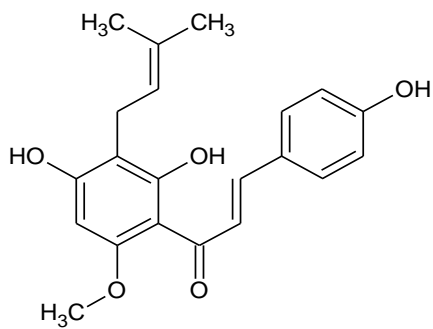
Diosmetin



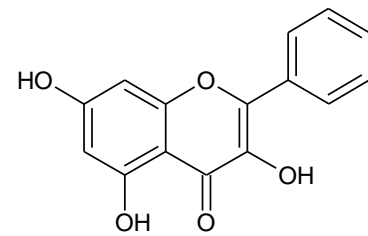
Fisetin



Chrysin

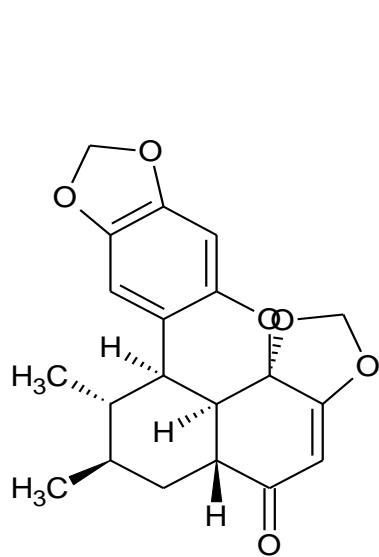


Xanthohumol

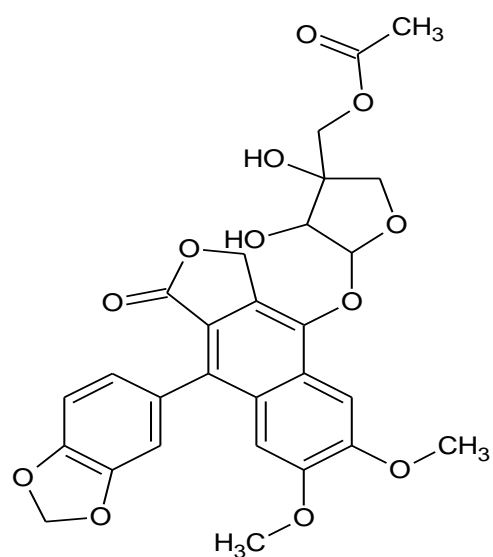


Galangin

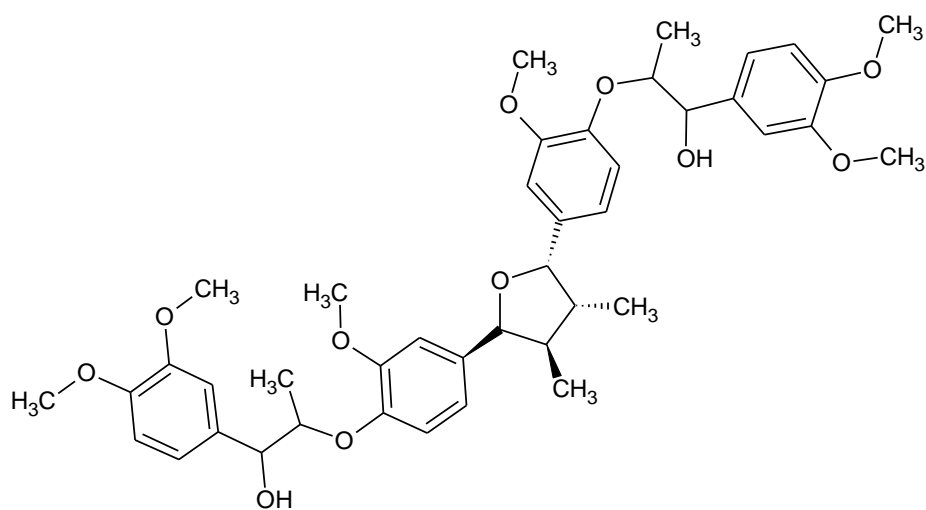
5.5 Chemické struktury lignanů a fluoroglucinolů



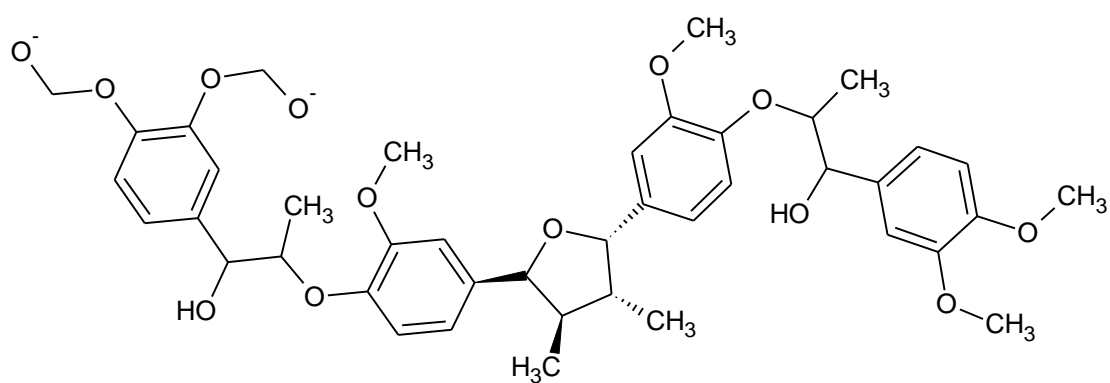
Sauchinon



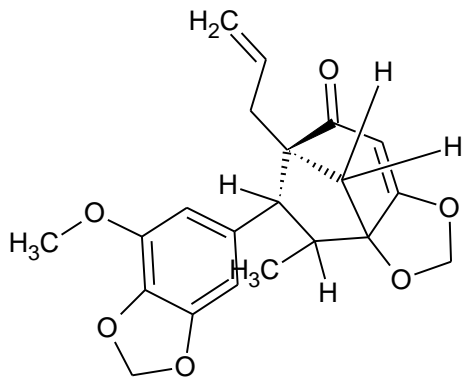
Diphyllin acetylapiosid



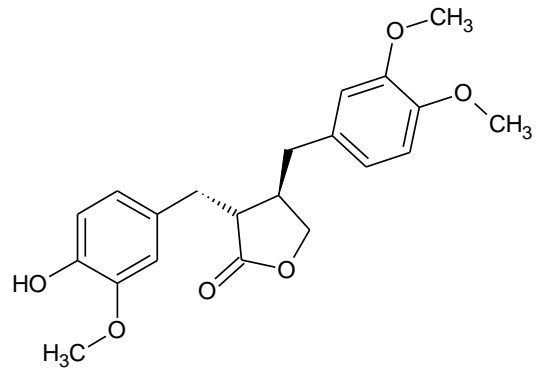
Manassantin A



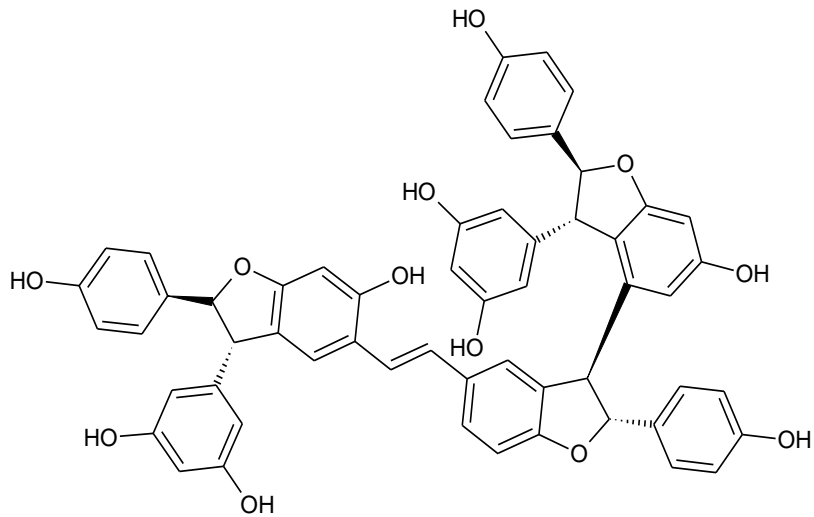
Manassantin B



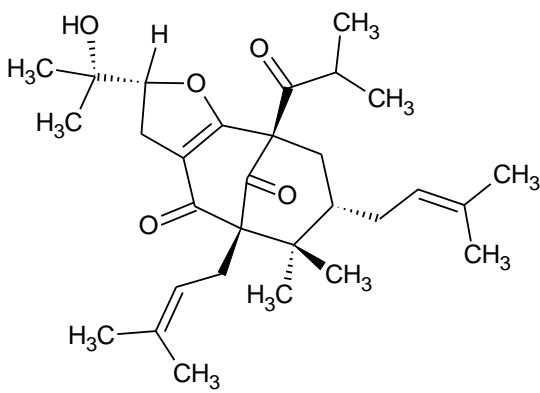
Sibyllenon



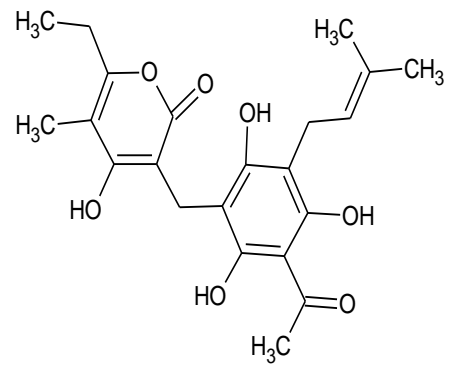
Arktigenin



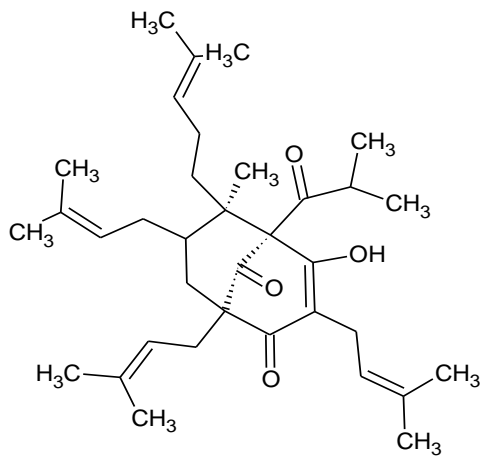
Heyneanol A



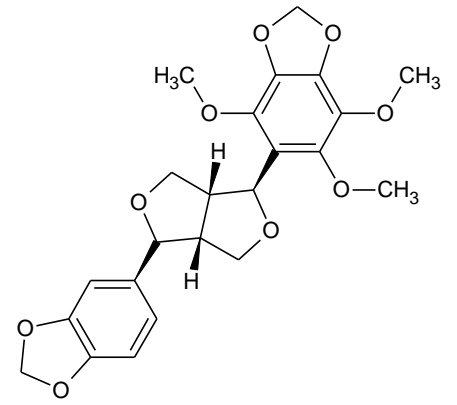
Garciniellipton M



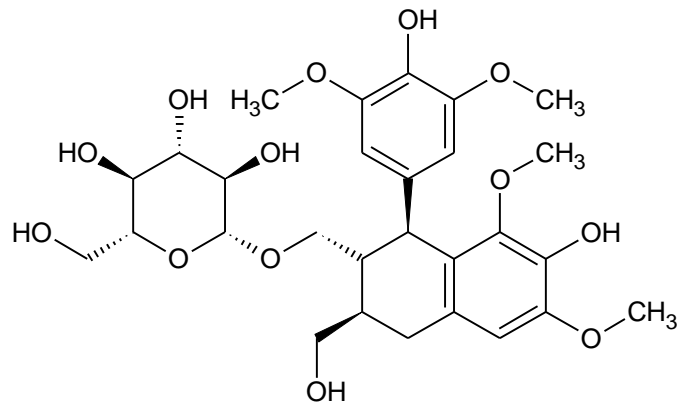
Arzanol



Hyperforin

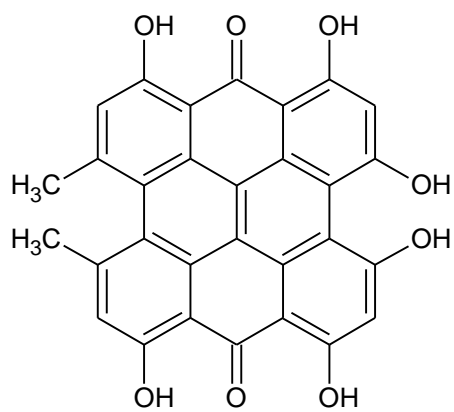


Ecbolin A

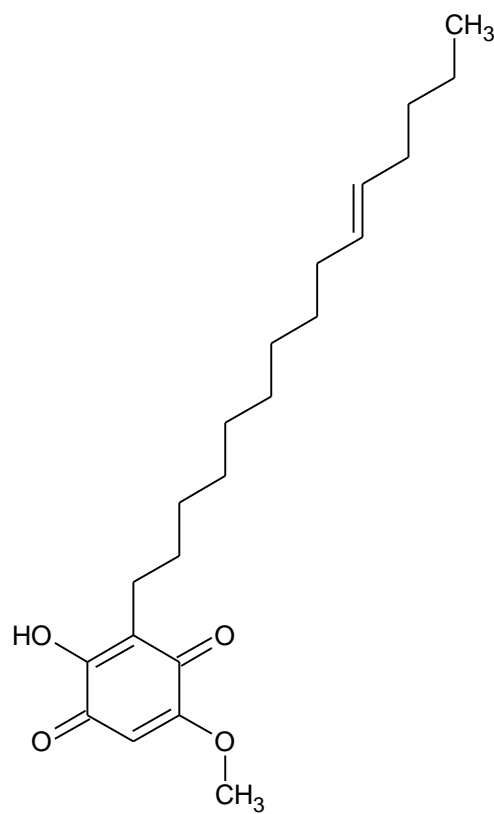


(+)-lyoniresinol-3 α -O- β -D-glukopyranosid

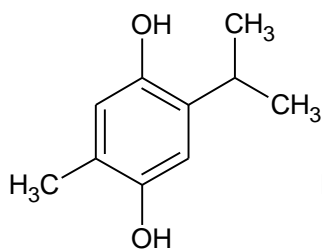
5.6 Chemické struktury chinonů a fenyylpropanoidů



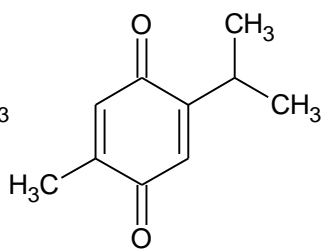
Hypericin



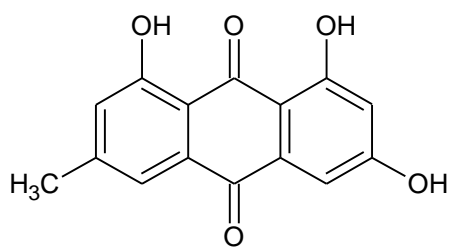
Maesanin



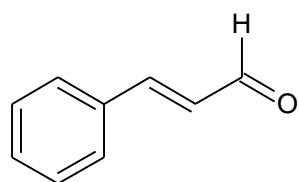
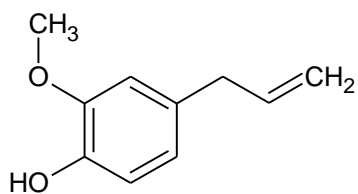
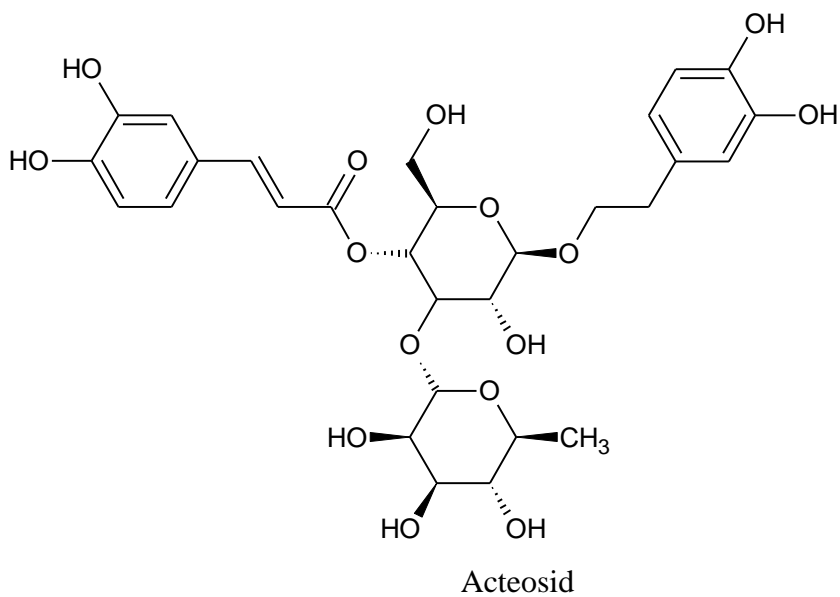
Thymochinon



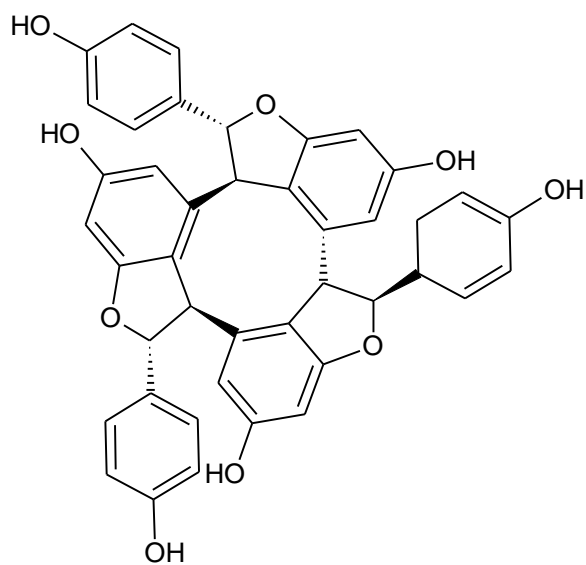
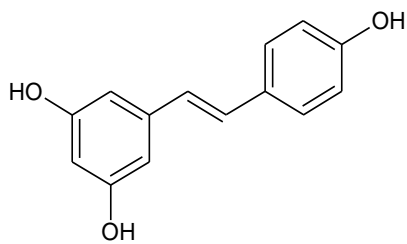
Thymohydrochinon

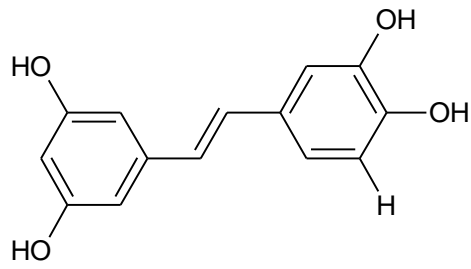


Emodin

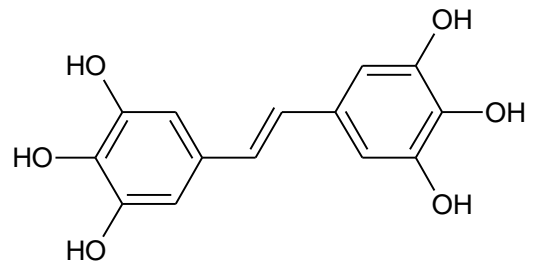


5.7 Chemické struktury stilbenů, mořských produktů a látek různých struktur

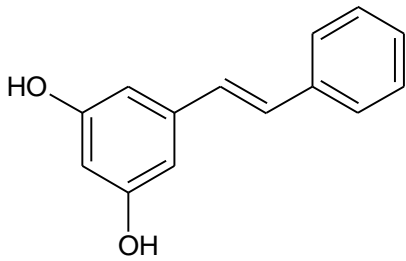




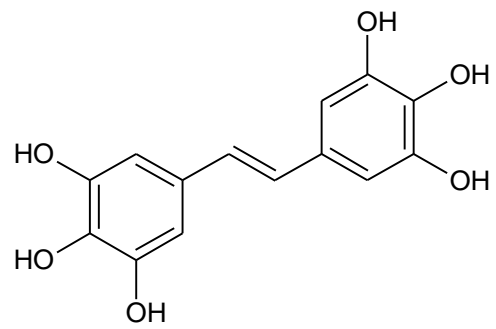
3,3',4',5-tetra-*trans*-hydroxystilben



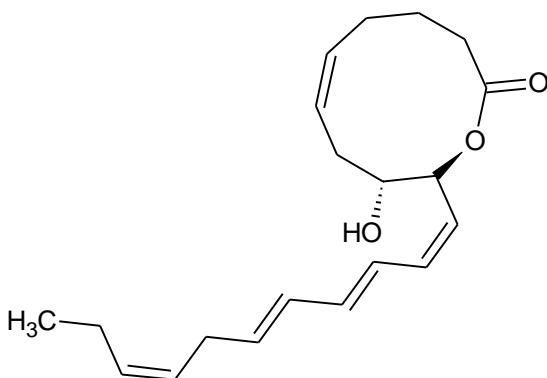
3,3',4,4',5,5'-hexahydroxy-*trans*-stilben



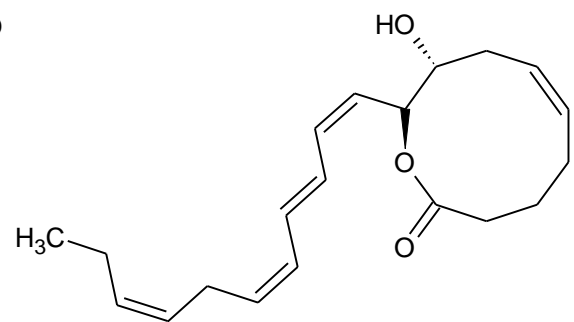
Pinosylvin



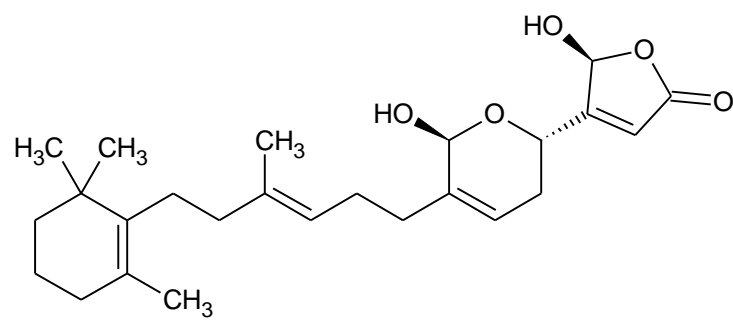
Combretastatin B5



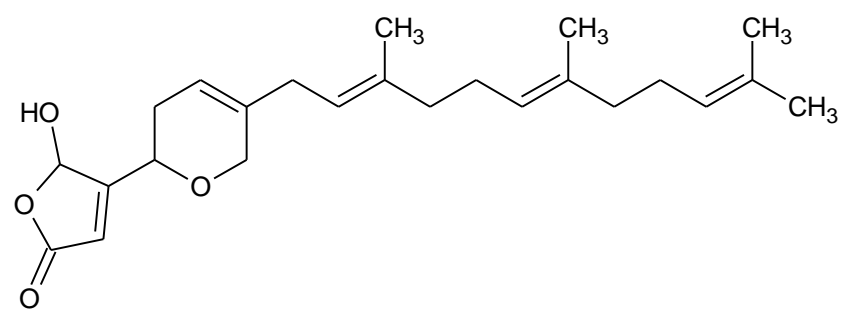
Didemnilakton A



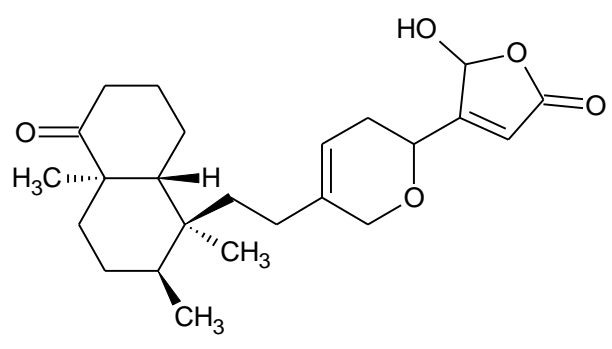
Didemnilakton B



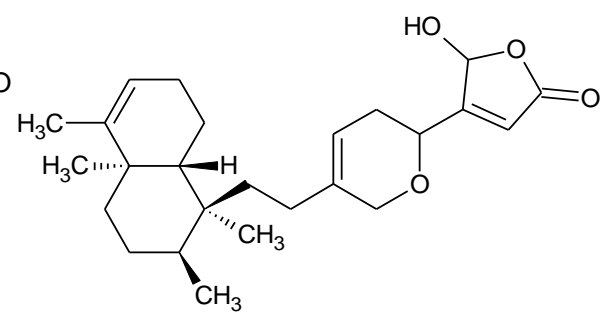
Manoalid



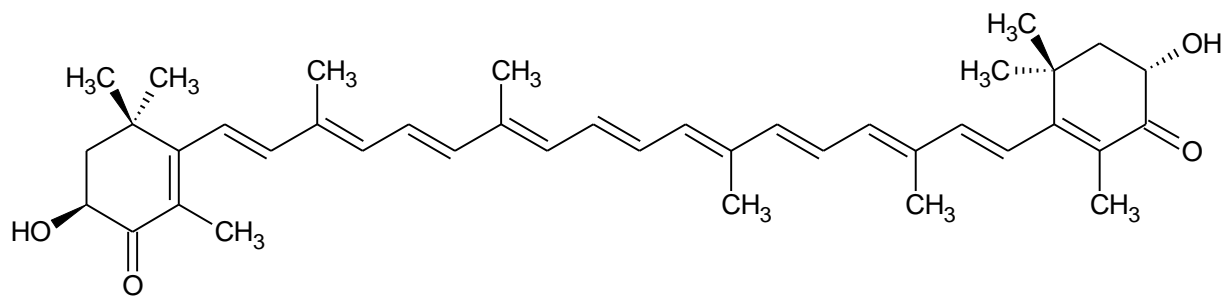
Farnesylmanoalid



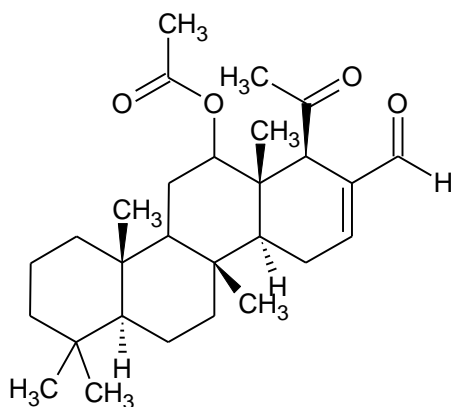
Cacospongiolid B



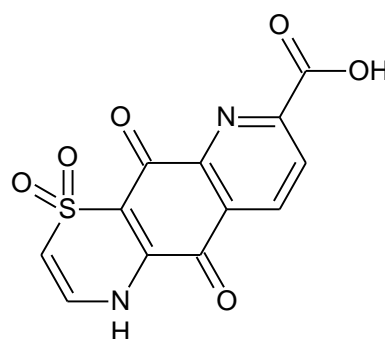
Cacospongiolid E



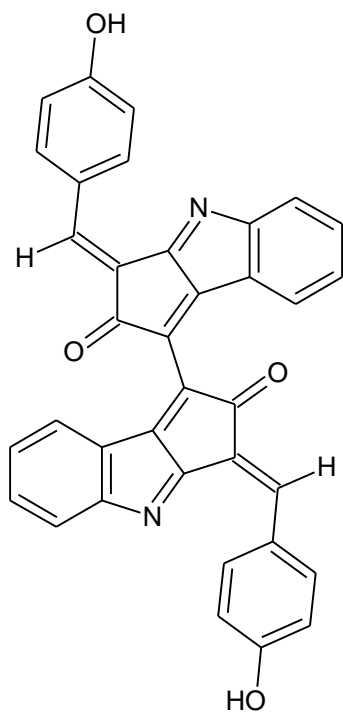
Astaxanthin



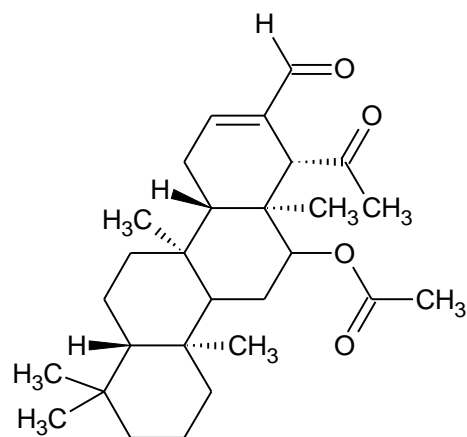
Scalarial



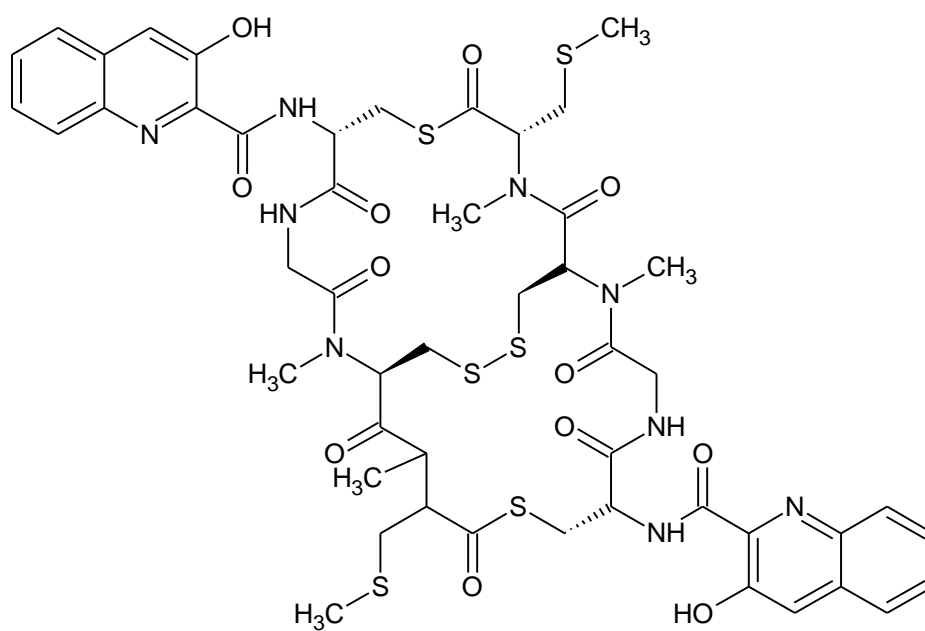
Ascidiathiazon B



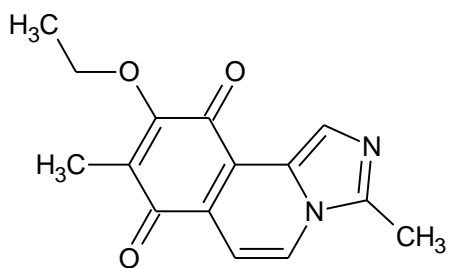
Scytonemin



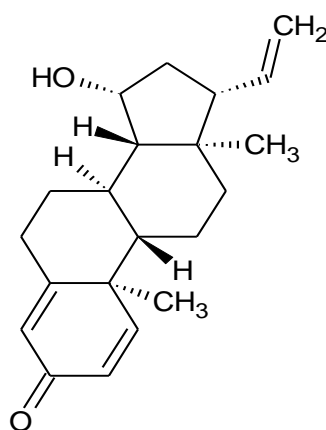
12-epi-scalarial



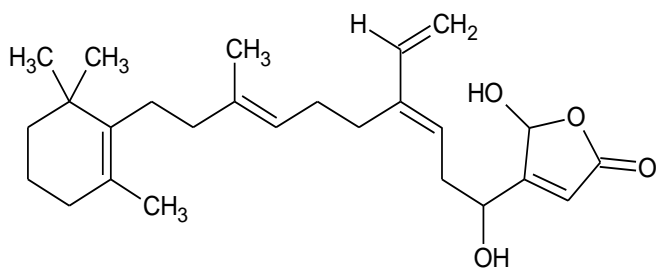
Thiocoralin



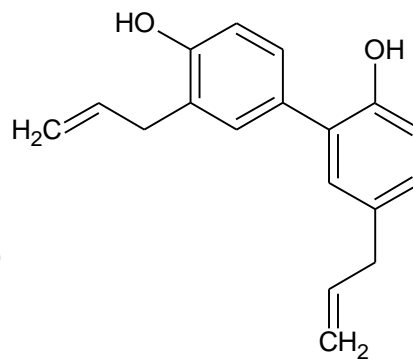
Cribrostatin 6



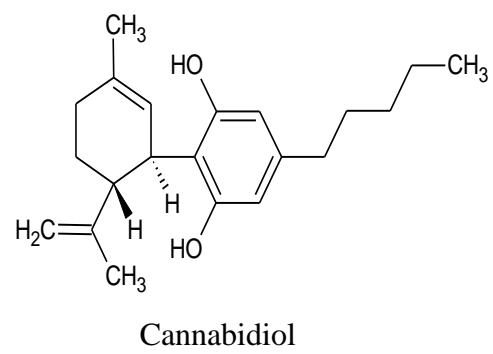
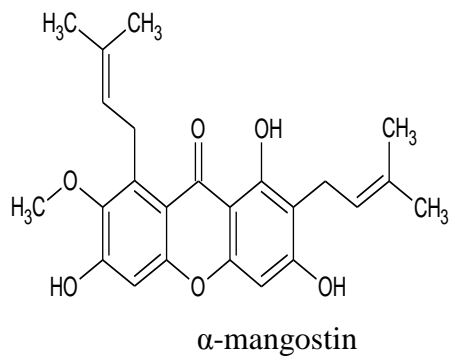
15β-hydroxypregna-1,4,20-trien-3-on



Secomanolid



Honokiol



6 ZÁVĚR

Přírodní produkty a lidové medicíny jsou bohatým zdrojem látek pro farmaceutický průmysl. Sloučeniny získané z léčivých extraktů, jsou často stereochemicky komplexní, multi- nebo makrocyclické molekuly, které se vyznačují zajímavými biologickými účinky. Převod těchto přírodních látek z lidových medicín do farmaceutického průmyslu ale není jednoduchý, je třeba vyizolovat nebo syntetizovat účinnou látku, zjistit mechanismus účinku a vymyslet také lékovou formu pro tuto látku. Dalším problémem u přírodních látek mohou být nízké koncentrace, v kterých se tyto molekuly v rostlinách vyskytují – tato množství jsou často nedostačující pro výrobu léků a klinické použití. Zde se nabízí dvě alternativy – buď drahé chemické syntézy nebo využití buněčných kultur pro masovou produkci. I přes neustálé zdokonalování syntetické chemie, může být komplexnost přírodních látek, zodpovědná za jejich biologickou aktivitu, při syntézách problémem. Proto je nutné velké množství interdisciplinárního výzkumu, aby došlo k plnému využití farmaceutického potenciálu těchto přírodních látek. Tato práce přinesla informace o přírodních látkách, získaných z rostlin a mořských produktů, u kterých byly zjištěny duální antibakteriální a protizánětlivé účinky; nebo pouze jedna potentní aktivita. Hlavní skupinou účinných látek jsou polyfenolické látky jakou jsou flavonoidy, fenylpropanoidy, chinony nebo fluoroglucinoly. Z flavonoidů, **luteolin**, **kvercetin**, **wogonin**, **apigenin**, **fisetin** a **baicalein** působí protizánětlivě *in vitro* a také *in vivo*; u všech zmíněných látek byly také prokázány antibakteriální účinky, včetně významné aktivity proti *S. aureus*. Polyfenolová struktura je tedy důležitým biomarkerem pro přípravu standardizovaných extraktů a potravinových doplňků, které mohou být využity jako protizánětlivá a antibakteriální léčiva. Z alkaloidů můžeme zmínit **tetrandrin** nebo **rutacarpin**, aktivní složky čínských léčivých rostlin, které působí hned na několika frontách během zánětlivého procesu, a působí také antibakteriálně (i proti MRSA nebo *S. aureus*). **Resveratrol**, specifický inhibitor COX-2, antikancerogenní molekula a inhibitor *H. pylori*, a jeho hydroxylová analoga (také inhibitor COX-2) jsou slibnými kandidáty pro vývoj protizánětlivých a antibakteriálních léčiv. Z dalších aktivních látek můžeme uvést **panduratin A**, chinonové sloučeniny **thymochinon** a **thymohydrochinon**, a mořské produkty **manoalid** a **scalaradial**. Všechny tyto látky si zaslouží další výzkum jako potenciální zdroje protizánětlivých a antibakteriálních léčiv.

7 ZKRATKY

AA	arachidonová kyselina
AP-1	aktivační protein-1
COX	cyklooxygenáza
ELAM	endoteliální leukocytová adhezní molekula
ERK	extracelulárně regulovaná kináza
fMLP	N-formyl-methionyl-leucyl fenylalanin
HVEC	lidské vaskulární endoteliální buňky
IC ₅₀	inhibiční koncentrace, při které klesne aktivita inhibitoru na 50%
ICAM-1	intercellulární adhezní molekula 1
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
iNOS	indukovatelná syntéza oxidu dusnatého
JNK	c-Jun-N-terminální kináza
LOX	lipoxygenáza
LPS	lipopolysacharid
LT	leukotrieny
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkináza
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MBC	minimální baktericidní koncentrace
MMP	matrixová metaloproteináza
MRSA	methicilin-rezistentní zlatý stafylokok
NF-κB	nukleární faktor kappa B
NO	oxid dusnatý
PBMC	periferní krevní mononukleární buňky
PG	prostaglandiny
PL	fosfolipáza
PMA	forbol 12-myristát 13-acetát
PMNL	polymorfonukleární leukocyty
RANKL	aktivátor receptoru NF-κB
ROS	reaktivní formy kyslíku
SOD	superoxid dismutáza

Th1	T-pomocné buňky 1
TNF- α	tumor nekrotizující faktor
TPA	12- <i>O</i> -tetradekanoylforbol-13-acetát

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 SINGH, Chandan, Santosh K. SINGH, Gopal NATH a N.P. RAI. Anti-mycobacterial activity of Piper longum L. fruit extracts against multi drug resistant Mycobacterium Spp. *International Journal of Phytomedicine* [online]. 2011, **3**(3), 353-361 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.arjournals.org/index.php/ijpm/index>
- 2 V. STANKOV, Srdan. Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. *The Open Inflammation Journal* [online]. 2012, **5**(1), 1-9 [cit. 2017-03-17]. Dostupné z: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOINFJ-5-1>
- 3 LUCAS, Lisa, Aaron RUSSELL a Russell KEAST. Molecular Mechanisms of Inflammation. Anti-Inflammatory Benefits of Virgin Olive Oil and the Phenolic Compound Oleocanthal. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2011, **17**(8), 754-768 [cit. 2017-03-17]. Dostupné z: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1381-6128&volume=17&issue=8&spage=754>
- 4 MEDZHITOV, Ruslan. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell* [online]. 2010, **140**(6), 771-776 [cit. 2017-03-17]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867410002424>
- 5 MIGUEL, Maria Graça. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review. *Molecules* [online]. 2010, **15**(12), 9252-9287 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/15/12/9252/>
- 6 MIGUEL, Maria Graça. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review. *Molecules* [online]. 2010, **15**(12), 9252-9287 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/15/12/9252/>
- 7 WINK, Michael. Chemical Ecology of Alkaloids. *Alkaloids* [online]. 1. Boston, MA: Springer US, 1998, s. 265 [cit. 2017-03-29]. DOI: Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-2905-4_11
- 8 BEN-CHETRIT, E. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology* [online]. 2005, **45**(3), 274-282 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kei140>
- 9 BANG, Jun Soo, Da Hee OH, Hyun Mi CHOI, et al. Anti-inflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat

- arthritis models. *Arthritis research & therapy* [online]. 2009, **11**(2), R49 [cit. 2017-03-27].
Dostupné z: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2662>
- 10 HIKINO, H., CH. KONNO, H. TAKATA, Y. YAMADA, CH. YAMADA, Y. OHIZUMI, K. SUGIO a H. FUJIMURA. Antiinflammatory principles of Aconitum roots. *Journal of Pharmacobio-Dynamics* [online]. 1980, **3**(10), 514-525 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/bpb1978/3.514?from=CrossRef>
- 11 ZHOU, Haiyan a Satoru MINESHITA. The Effect of Berberine Chloride on Experimental Colitis in Rats In Vivo and In Vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. 2000, **294**(3), 822-829 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://jpet.aspetjournals.org/content/jpet/294/3/822.full.pdf>
- 12 PANDEY, Manoj K., Bokyoung SUNG, Ajaikumar B. KUNNUMAKKARA, Gautam SETHI, Madan M. CHATURVEDI a Bharat B. AGGARWAL. Berberine Modifies Cysteine 179 of I κ B α Kinase, Suppresses Nuclear Factor- κ B–Regulated Antiapoptotic Gene Products, and Potentiates Apoptosis. *Cancer Research* [online]. 2008, **68**(13), 5370-5379 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://cancerres.aacrjournals.org>
- 13 KÜPELI, Esra, Müberra KOŞAR, Erdem YEŞİLADA a K.Hüsni C BAŞER. A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species. *Life Sciences* [online]. 2002, **72**(6), 645-657 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320502022002>
- 14 SOUTO, Augusto Lopes, Josean Fechine TAVARES, Marcelo Sobral DA SILVA, Margareth de Fátima Formiga Melo DINIZ, Petrônio Filgueiras DE ATHAYDE-FILHO a José Maria BARBOSA FILHO. Anti-Inflammatory Activity of Alkaloids: An Update from 2000 to 2010. *Molecules* [online]. 2011, **16**(12), 8515-8534 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/10/8515/>
- 15 ZHENG, Ping, Feng-Li NIU, Wen-Zhong LIU, Lun-Gen LU a Yao SHI. Anti-inflammatory mechanism of oxymatrine in dextran sulfate sodium-induced colitis of rats. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2005, **11**(31), 4912-4915 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/4912.asp>
- 16 DE SOUZA, Éverton Tenório, Daysianne Pereira DE LIRA, Diogo José Costa DE SILVA, et al. The Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Caulerpin, a Bisindole Alkaloid Isolated from Seaweeds of the Genus Caulerpa. *Marine Drugs* [online]. 2009, **7**(4), 689-704 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1660-3397/7/4/689/htm>

- 17 DE CARVALHO, Alyne Mara Rodrigues, Nayrton Flávio Moura ROCHA, Leonardo Freire VASCONCELOS, et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of riparin II (O-methyl-N-2-hidroxi-benzoyl tyramine) in animal models. *Chemico-Biological Interactions* [online]. 2013, **205**(3), 165-172 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279713001683>
- 18 STOHS, Sidney J., Harry G. PREUSS a Mohd SHARA. The Safety of Citrus aurantium (Bitter Orange) and its Primary Protoalkaloid p-Synephrine. *Phytotherapy Research* [online]. 2011, **25**(10), 1421-1428 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Sidney_Stohs/publication/51039317_The_Safety_of_Citrus_aurantium_Bitter_Orange_and_its_Primary_Protalkaloid_p-Synephrine/links/09e41508e96e1308a0000000.pdf
- 19 DANZ, Henning, Stefka STOYANOVA, Matthias HAMBURGER, Holger ULBRICH a Gerd DANNHARDT. Inhibitory Activity of Tryptanthrin on Prostaglandin and Leukotriene Synthesis. *Planta Medica* [online]. 2002, **68**(10), 875-880 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Matthias_Hamburger/publication/11070078_Inhibitory_Activity_of_Tryptanthrin_on_Prostaglandin_and_Leukotriene_Synthesis/links/56262b8208aeabddac92a6b6.pdf
- 20 LIAO, Jyh-Fei, Wen-Fei CHIOU, Yuh-Chiang SHEN, Guei-Jane WANG a Chieh-Fu CHEN. Anti-inflammatory and anti-infectious effects of Evodia rutaecarpa (Wuzhuyu) and its major bioactive components. *Chinese Medicine* [online]. 2011, **6**(1), 6- [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8546-6-6>
- 21 Evodiamine (Evodia Rutaecarpa Extract). In: *Pyroxamine* [online]. 2010 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <https://www.pyroxamine.com/ingredients/evodiamine>
- 22 ADAMS, Michael, Olaf KUNERT, Ernst HASLINGER a Rudolf BAUER. Inhibition of Leukotriene Biosynthesis by Quinolone Alkaloids from the Fruits of Evodia rutaecarpa. *Planta Medica* [online]. 2004, **70**(10), 904-908 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-832614>
- 23 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>
- 24 QIAN, Li, Zongli XU, Wei ZHANG, Belinda WILSON, Jau-Shyong HONG a Patrick M FLOOD. Sinomenine, a natural dextrorotatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotective through inhibition of microglial NADPH oxidase. *Journal of*

- Neuroinflammation* [online]. **4**(1), 23- [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-4-23>
- 25 SHEN, Yuh-Chiang, Cheng-Jen CHOU, Wen-Fei CHIOU a Chieh-Fu CHEN. Anti-Inflammatory Effects of the Partially Purified Extract of Radix Stephaniae tetrandrae: Comparative Studies of Its Active Principles Tetrandrine and Fangchinoline on Human Polymorphonuclear Leukocyte Functions. *Molecular Pharmacology* [online]. 2011, **60**(5), 1083-1090 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://molpharm.aspetjournals.org>
- 26 WU, Shu-Jing a Lean-Teik NG. Tetrandrine Inhibits Proinflammatory Cytokines, iNOS and COX-2 Expression in Human Monocytic Cell. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2007, **30**(1), 59-62 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/30/1/30_1_59/_article
- 27 PAN, Long-rui, Qiang TANG, Qin FU, Ben-rong HU, Ji-zhou XIANG a Jia-qing QIAN. Roles of nitric oxide in protective effect of berberine in ethanol-induced gastric ulcer mice. *Acta Pharmacologica Sinica* [online]. 2005, **26**(11), 1334-1338 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1745-7254.2005.00186.x>
- 28 CALIXTO, Joao B., Maria M. CAMPOS a Michel F. OTUKI. Anti-Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part II. Modulation of Pro-Inflammatory Cytokines, Chemokines and Adhesion Molecules. *Planta Medica* [online]. 2004, **70**(2), 93-103 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-815483>
- 29 YIN, Wu, Tian-Shan WANG, Fang-Zhou YIN a Bao-Chang CAI. Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine N-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica*. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2003, **88**(2-3), 205-214 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874103002241>
- 30 LEE, Byeong Gon, Seung Hee KIM, Ok Pyo ZEE, Kang Ro LEE, Hoi Young LEE, Jeung Whan HAN a Hyang Woo LEE. Suppression of inducible nitric oxide synthase expression in RAW 264.7 macrophages by two β -carboline alkaloids extracted from *Melia azedarach*. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2000, **406**(3), 301-309 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299900006804>
- 31 PĚNČÍKOVÁ, K., P. KOLLÁR, V. MÜLLER ZÁVALOVÁ, E. TÁBORSKÁ, J. URBANOVÁ a J. HOŠEK. Investigation of sanguinarine and chelerythrine effects on LPS-induced inflammatory gene expression in THP-1 cell line. *Phytomedicine* [online]. 2012, **19**(10), 890-895 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711312001237>

- 32 BARBOSA-FILHO, José M., Márcia R. PIUVEZAM, Marcelo D. MOURA, Marcelo S. SILVA, Karla V. Batista LIMA, Emídio V. Leitão DA-CUNHA, Ivana M. FECHINE a Orlando S. TAKEMURA. Anti-inflammatory activity of alkaloids: a twenty-century review. *Revista Brasileira de Farmacognosia* [online]. 2006, **16**(1), 109-139 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2006000100020&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 33 SANCHO, Rocío, Concepción LUCENA, Antonio MACHO, Marco A. CALZADO, Alberto MINASSI, Giovanni APPENDINO, Eduardo MUÑOZ a Magdalena BLANCO-MOLINA. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF- κ B activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *European journal of immunology* [online]. 2002, **32**(6), 1753-1763 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141\(200206\)32:6%3C1753::AID-IMMU1753%3E3.0.CO;2-2/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141(200206)32:6%3C1753::AID-IMMU1753%3E3.0.CO;2-2/full)
- 34 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>
- 35 PAUL, Atish T., Vikrantsinh M. GOHIL a Kamlesh K. BHUTANI. Modulating TNF- α signaling with natural products. *Drug Discovery Today* [online]. 2006, **11**(15-16), 725-732 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135964460600184X>
- 36 PAUL, Atish T., Vikrantsinh M. GOHIL a Kamlesh K. BHUTANI. Modulating TNF- α signaling with natural products. *Drug Discovery Today* [online]. 2006, **11**(15-16), 725-732 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135964460600184X>
- 37 KHANNA, D, G SETHI, K AHN, M PANDEY, A KUNNUMAKKARA, B SUNG, A AGGARWAL a B AGGARWAL. Natural products as a gold mine for arthritis treatment. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2007, **7**(3), 344-351 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489207000677>
- 38 BAI, Liming, Liyan WANG, Ming ZHAO, et al. Bioactive Pregnanes from Nerium oleander. *Journal of Natural Products* [online]. 2007, **70**(1), 14-18 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np068030o>
- 39 COWAN, Marjorie Murphy. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical microbiology reviews* [online]. 1999, **12**(4), 564-582 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://cmr.asm.org>

- 40 BASHEER, Dr. Preethi. *Secondary metabolites* [online]. 1. Tamil Nadu, India: Darsahan Publishers, 2016 [cit. 2017-03-29]. ISBN 978 - 81 - 932645 - 1 - 5. Dostupné z: <http://darshanpublishers.com/pdfcopy/SECONDARY%20METABOLITES%20-%20DR.%20PREETHI%20KATHIRVEL.pdf#page=75>
- 41 CHUNG, W. Y., J. H. PARK, M. J. KIM, H. O. KIM, J. K. HWANG, S. K. LEE a K. K. PARK. Xanthorrhizol inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced acute inflammation and two-stage mouse skin carcinogenesis by blocking the expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase through mitogen-activated protein kinases and/or the nuclear factor- κ B. *Carcinogenesis* [online]. 2007, **28**(6), 1224-1231 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgm005>
- 42 JURENKA, Julie S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent. *Alternative Medicine Review* [online]. 2009, **14**(2), 141-153 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://69.164.208.4/files/Anti-inflammatory%20Properties%20of%20Curcumin,%20a%20Major%20Constituent%20of%20Curcuma%20longa:%20A%20Review%20of%20Preclinical%20and%20Clinical%20Research.pdf>
- 43 GIANG, Phan Minh, Hui Zi JIN, Phan Tong SON, Jeong Hyung LEE, Young Soo HONG a Jung Joon LEE. Ent-Kaurane Diterpenoids from *Croton tonkinensis* Inhibit LPS-Induced NF- κ B Activation and NO Production. *Journal of Natural Products* [online]. 2003, **66**(9), 1217-1220 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np030139y>
- 44 JOHNSON, Jeremy J. Carnosol: A promising anti-cancer and anti-inflammatory agent. *Cancer Letters* [online]. 2011, **305**(1), 1-7 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030438351100067X>
- 45 ANTONISAMY, Paulrayer, Veeramuthu DURAI PANDIYAN, Adithan ARAVINTHAN, Naif Abdullah AL-DHABI, Savarimuthu IGNACIMUTHU, Ki Choon CHOI a Jong-Hoon KIM. Protective effects of friedelin isolated from *Azima tetraacantha* Lam. against ethanol-induced gastric ulcer in rats and possible underlying mechanisms. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2015, **750**(1), 167-175 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299915000370>
- 46 CHAO, Kuo-Ping, Kuo-Feng HUA, Hsien-Yeh HSU, Yu-Chang SU a Shang-Tzen CHANG. Anti-Inflammatory Activity of Sugiol, A Diterpene Isolated from *Calocedrus formosana* Bark.

- Planta Medica* [online]. 2005, **71**(4), 300-305 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-864094>
- 47 RODRÍGUEZ-DÍAZ, M., C. ARECHE a C. DELPORTE. Anti-Inflammatory Activity of Ferruginol from *Prumnopitys andina*. *Journal of Life Sciences* [online]. 2013, **7**(11), 1165-1169 [cit. 2017-03-30]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Mayra_Ramos-Suzarte/publication/257328028_Pharmacokinetics_Evaluation_of_Nimotuzumab_in_Combination_with_Doxorubicin_and_Ciclophosphamide_in_Patients_with_Advanced_Breast_Cancer/links/0046353baef1c7b5e6000000.pdf#page=48
- 48 MA, Jun, Moul DEY, Hui YANG, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive compounds from *Tripterygium wilfordii*. *Phytochemistry* [online]. 2007, **68**(8), 1172-1178 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942207001203>
- 49 VILJOEN, A. Anti-Inflammatory Iridoids of Botanical Origin. *Current Medicinal Chemistry* [online]. 2012, **19**(14), - [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2012/00000019/00000014/art00004>
- 50 KOO, T. H., J. H. LEE, Y. J. PARK, Y. S. HONG, H. S. KIM, K. W. KIM a J. J. LEE. A sesquiterpene lactone, costunolide, from *Magnolia grandiflora* inhibits NF- κ B by targeting I κ B phosphorylation. *Planta medica* [online]. 2001, **67**(2), 103-107 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: http://download.bioon.com.cn/upload/month_0909/20090922_131a1ec8c7d5465da808iQ7bKf0dIqhI.attach.pdf
- 51 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>
- 52 DHARMAPPA, Kattepura, Raju KUMAR, Angaswamy NATARAJU, Riyaz MOHAMED, Holenarasipura SHIVAPRASAD a Bannikuppe VISHWANATH. Anti-Inflammatory Activity of Oleanolic Acid by Inhibition of Secretory Phospholipase A 2. *Planta Medica* [online]. 2009, **75**(03), 211-215 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1088374>
- 53 SUBBARAMAIAH, Kotha, Pedro MICHALUART, Michael B. SPORN a Andrew J. DANNENBERG. Ursolic Acid Inhibits Cyclooxygenase-2 Transcription in Human Mammary Epithelial Cells¹. *Cancer research* [online]. 2000, **60**(9), 2399-2404 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/9/2399.full>

- 54 ROZZA, A. L., F. M. DE FARIA, A. R. SOUZA BRITO a C. H. PELLIZZON. The Gastroprotective Effect of Menthol: Involvement of Anti-Apoptotic, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities. *PLOS ONE* [online]. 2014, **9**(1), e86686 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0086686>
- 55 MARSIK, Petr, Ladislav KOKOSKA, Premysl LANDA, Ales NEPOVIM, Petr SOUDEK a Tomas VANEK. In vitro Inhibitory Effects of Thymol and Quinones of Nigella sativa Seeds on Cyclooxygenase-1- and -2-Catalyzed Prostaglandin E 2 Biosyntheses. *Planta Medica* [online]. 2005, **71**(8), 739-742 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-871288>
- 56 LIN, Chien-Tsong, Chi-Jung CHEN, Ting-Yu LIN, Judia Chen TUNG a Sheng-Yang WANG. Anti-inflammation activity of fruit essential oil from Cinnamomum insularimontanum Hayata. *Bioresource Technology* [online]. 2008, **99**(18), 8783-8787 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960852408003611>
- 57 ABE, Shigeru, Naho MARUYAMA, Kazumi HAYAMA, Hiroko ISHIBASHI, Shigeharu INOUE, Haruyuki OSHIMA a Hideyo YAMAGUCHI. Suppression of tumor necrosis factor-alpha-induced neutrophil adherence responses by essential oils. *Mediators of Inflammation* [online]. 2003, **12**(6), 323-328 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2003/543901/abs/>
- 58 JUERGENS, U.R, U DETHLEFSEN, G STEINKAMP, A GILLISSEN, R REPGES a H VETTER. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory Medicine* [online]. 2003, **97**(3), 250-256 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611103914326>
- 59 CALDEFIE-CHÉZET, F., C. FUSILLIER, T. JARDE, H. LAROYE, M. DAMEZ a M. P. VASSON. Potential Anti-inflammatory Effects of Melaleuca alternifolia Essential Oil on Human Peripheral Blood Leukocytes. *Phytotherapy Research* [online]. 2006, **20**(5), 364-370 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1862/full>
- 60 HART, P.H., C. BRAND, C.F. CARSON, T.V. RILEY, R.H. PRAGER a J.J. FINLAY-JONES. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflammation Research* [online]. 2000-11-1, **49**(11), 619-626 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s000110050639>

- 61 CHEN, W. a A.M. VILJOEN. Geraniol — A review of a commercially important fragrance material. *South African Journal of Botany* [online]. 2010, **76**(4), 643-651 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254629910001559>
- 62 HOLLMAN, P. C. H., M. G. L HERTOOG a M. B. KATAN. Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. *Biochemical Society Transactions* [online]. 1996, **24**(1), 785-789 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/fulltext/49534>
- 63 COOK, N. Flavonoids - Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *Journal of the European Ceramic Society* [online]. 2004, **7**(2), 66-76 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286395001689>
- 64 NIJVELDT, R. J., E. V. NOOD, P. G. BOELENS, K. V. NORREN a P. A. M. VAN LEEUWEN. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Society for Clinical Nutrition* [online]. 2001, **74**(4), 418-425 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://ajcn.nutrition.org/content/74/4/418.full.pdf+html>
- 65 SHEN, Yuh-Chiang, Wen-Fei CHIOU, Yueh-Ching CHOU a Chieh-Fu CHEN. Mechanisms in mediating the anti-inflammatory effects of baicalin and baicalein in human leukocytes. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2003, **465**(1-2), 171-181 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299903013785>
- 66 BORRELLI, F., P. MAFFIA, L. PINTO, A. IANARO, A. RUSSO, F. CAPASSO a A. IALENTI. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* [online]. 2002, **73**(1), S53-S63 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X02001910>
- 67 CALIXTO, Joao B., Maria M. CAMPOS a Michel F. OTUKI. Anti-Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part II. Modulation of Pro-Inflammatory Cytokines, Chemokines and Adhesion Molecules. *Planta Medica* [online]. 2004, **70**(2), 93-103 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-815483>
- 68 PAUL, Atish T., Vikrantsinh M. GOHIL a Kamlesh K. BHUTANI. Modulating TNF- α signaling with natural products. *Drug Discovery Today* [online]. 2006, **11**(15-16), 725-732 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135964460600184X>
- 69 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>

- 70 CALIXTO, J. B., M. F. OTUKI a A. R. S. SANTOS. Anti-Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part I. Action on Arachidonic Acid Pathway, Nitric Oxide and Nuclear Factor κ B (NF- κ B). *Planta Medica* [online]. 2003, **69**(11), 973-983 [cit. 2017-03-30]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-45141>
- 71 Scutellaria baicalensis. In: *Innerpath* [online]. 2002 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://www.innerpath.com.au/matmed/herbs/Scutellaria~baicalensis.htm>
- 72 PAUL, Atish T., Vikrantsinh M. GOHIL a Kamlesh K. BHUTANI. Modulating TNF- α signaling with natural products. *Drug Discovery Today* [online]. 2006, **11**(15-16), 725-732 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135964460600184X>
- 73 LEE, Eunjung, Ki-Woong JEONG, Areum SHIN, et al. Binding model for eriodictyol to Jun-N terminal kinase and its anti-inflammatory signaling pathway. *BMB Reports* [online]. 2013, **46**(12), 594-599 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=E1MBB7&py=2013&vnc=v46n12&sp=594>
- 74 KIM, Myung-Suk, Hee-Bong PYUN a Jae-Kwan HWANG. Panduratin A, an activator of PPAR- α/δ , suppresses the development of oxazolone-induced atopic dermatitis-like symptoms in hairless mice. *Life Sciences* [online]. 2014, **100**(1), 45-54 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320514002148>
- 75 CHUNG, Mei-Ing, Jing-Ru WENG, Jih-Pyang WANG, Che-Ming TENG a Chun-Nan LIN. Antiplatelet and anti-inflammatory constituents and new oxygenated xanthenes from *Hypericum geminiflorum*. *Planta medica* [online]. 2002, **68**(1), 25-29 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://ir.lib.kmu.edu.tw/retrieve/3099/685004-1.pdf>
- 76 HA, Sang Keun, Pyeongjae LEE, Jeong A PARK, et al. Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model. *Neurochemistry International* [online]. 2008, **52**(4-5), 878-886 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018607002926>
- 77 NICHOLAS, C., S. BATRA, M. A. VARGO, et al. Apigenin Blocks Lipopolysaccharide-Induced Lethality In Vivo and Proinflammatory Cytokines Expression by Inactivating NF- κ B through the Suppression of p65 Phosphorylation. *The Journal of Immunology* [online]. 2007, **179**(10), 7121-7127 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.179.10.7121>

- 78 MASTUDA, H. Structural requirements of flavonoids for inhibition of antigen-Induced degranulation, TNF- α and IL-4 production from RBL-2H3 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [online]. 2002, **10**(10), 3123-3128 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089602002274>
- 79 MATSUDA, Hisashi, Toshio MORIKAWA, Shin ANDO, Iwao TOGUCHIDA a Masayuki YOSHIKAWA. Structural Requirements of Flavonoids for Nitric Oxide Production Inhibitory Activity and Mechanism of Action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [online]. 2003, **11**(9), 1995-2000 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089603000671>
- 80 SADIK, Christian David, Helmut SIES a Tankred SCHEWE. Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure–activity relations and mode of action. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2003, **65**(5), 773-781 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295202016210>
- 81 WOO, Kyung Jin, Yong-Jin JEONG, Hiroyasu INOUE, Jong-Wook PARK a Taeg Kyu KWON. Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS Letters* [online]. 2005, **579**(3), 705-711 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2004.12.048>
- 82 ZHAO, Feng, Hajime NOZAWA, Akihiro DAIKONNYA, Keiji KONDO a Susumu KITANAKA. Inhibitors of Nitric Oxide Production from Hops (*Humulus lupulus* L.). *Biological and Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2003, **26**(1), 61-65 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/26/1/26_1_61/article
- 83 SALEEM, M., H. J. KIM, M. S. ALI a Y. S. LEE. An update on bioactive plant lignans. *Natural Product Reports* [online]. 2005, **22**(6), 696- [cit. 2017-04-10]. DOI: 10.1039/b514045p. ISSN 0265-0568. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b514045p>
- 84 LI, Bin, Dong-Sung LEE, Hyun-Gyu CHOI, Kyoung-Su KIM, Dae-Gil KANG, Ho-Sub LEE, Gil-Saeng JEONG a Youn-Chul KIM. Sauchinone Suppresses Pro-inflammatory Mediators by Inducing Heme Oxygenase-1 in RAW264.7 Macrophages. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2011, **34**(10), 1566-1571 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/bpb/34.1566?from=CrossRef>
- 85 CHANG, Jong Sun, Seung Woong LEE, Myo Sun KIM, et al. Manassantin A and B From *Saururus chinensis* Inhibit Interleukin-6–Induced Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Activation in Hep3B Cells. *Journal of Pharmacological Sciences* [online].

- 2011, **115**(1), 84-88 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jphs/10239SC?from=CrossRef>
- 86 SCHINELLA, G., H. TOURNIER, A. ZAIDENBERG a J. M. PRIETO. On the preclinical anti-trypanosomal, anti-inflammatory and toxicological activities of *H. linifolium* (L.) G. Don and its diphyllin derivatives. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* [online]. 2008, **7**(5), 225-228 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
https://www.researchgate.net/profile/Jose_Prieto4/publication/26544833_On_the_preclinical_anti-trypanosomal_anti-inflammatory_and_toxicological_activities_of_H_linifolium_L_G_Don_and_its_diphyllin_derivatives/links/02e7e53a418b06d95b000000.pdf
- 87 YOON, Joo-Heon a Seung Joon BAEK. Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties. *Yonsei Medical Journal* [online]. 2005, **46**(5), 585- [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2005.46.5.585>
- 88 ZHAO, Feng, Lu WANG a Ke LIU. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2009, **122**(3), 457-462 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874109000671>
- 89 HUANG, Kai-Sheng, Mao LIN a Gui-Fang CHENG. Anti-inflammatory tetramers of resveratrol from the roots of *Vitis amurensis* and the conformations of the seven-membered ring in some oligostilbenes. *Phytochemistry* [online]. 2001, **58**(2), 357-362 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942201002242>
- 90 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>
- 91 BAUER, Julia, Andreas KOEBERLE, Friederike DEHM, et al. Arzanol, a prenylated heterodimeric phloroglucinyl pyrone, inhibits eicosanoid biosynthesis and exhibits anti-inflammatory efficacy in vivo. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2011, **81**(2), 259-268 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295210007549>
- 92 KOEBERLE, Andreas, Antonietta ROSSI, Julia BAUER, Friederike DEHM, Luisella VEROTTA, Hinnak NORTHOFF, Lidia SAUTEBIN a Oliver WERZ. Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E2 Formation in vivo. *Frontiers in Pharmacology*

- [online]. 2011, **2**(1), - [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2011.00007/abstract>
- 93 BORK, Peter M., M. Lienhard SCHMITZ, Uwe KASPERS a Michael HEINRICH. Hypericin as a Non-Antioxidant Inhibitor of NF- κ B. *Planta Medica* [online]. 1999, **65**(4), 297-300 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-1999-13989>
- 94 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>
- 95 Maesa lanceolata. In: *Centralafricanplants* [online]. 2016 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: http://www.centralafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=34&id=2971
- 96 MARSIK, Petr, Ladislav KOKOSKA, Premysl LANDA, Ales NEPOVIM, Petr SOUDEK a Tomas VANEK. In vitro Inhibitory Effects of Thymol and Quinones of Nigella sativa Seeds on Cyclooxygenase-1- and -2-Catalyzed Prostaglandin E 2 Biosyntheses. *Planta Medica* [online]. 2005, **71**(8), 739-742 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-871288>
- 97 GAUTAM, Raju a Sanjay M. JACHAK. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2009, **29**(5), 767-820 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>
- 98 DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ, Rita, Luciana ANDRADE, Rafael DOS REIS BARRETO DE OLIVEIRA a Damião DE SOUSA. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Phenylpropanoids Found in Essential Oils. *Molecules* [online]. 2014, **19**(2), 1459-1480 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/2/1459/>
- 99 LEE, Jin Hee, Ji Yun LEE, Hyo Suk KANG, Chan Hun JEONG, Hee MOON, Wan Kyunn WHANG, Chang Jong KIM a Sang Soo SIM. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells. *Archives of Pharmacal Research* [online]. 2006, **29**(6), 508-513 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02969425>
- 100 CHAO, Louis Kuoping, Kuo-Feng HUA, Hsien-Yeh HSU, Sen-Sung CHENG, I-Fan LIN, Chia-Jung CHEN, Shui-Tein CHEN a Shang-Tzen CHANG. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2008, **46**(1), 220-231 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691507002797>

- 101 YOUN, Hyung S., Jun K. LEE, Yong J. CHOI, Shin I. SAITOH, Kensuke MIYAKE, Daniel H. HWANG a Joo Y. LEE. Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated through the inhibition of receptor oligomerization. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2008, **75**(2), 494-502 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295207005941>
- 102 RAGHAVENRA, H., B.T. DIWAKR, B.R. LOKESH a K.A. NAIDU. Eugenol—The active principle from cloves inhibits 5-lipoxygenase activity and leukotriene-C4 in human PMNL cells. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* [online]. 2006, **74**(1), 23-27 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952327805001407>
- 103 DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ, Rita, Luciana ANDRADE, Rafael DOS REIS BARRETO DE OLIVEIRA a Damião DE SOUSA. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Phenylpropanoids Found in Essential Oils. *Molecules* [online]. 2014, **19**(2), 1459-1480 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/2/1459/>
- 104 KANG, Ok-Hwa, Hye-Jin JANG, Hee-Sung CHAE, et al. Anti-inflammatory mechanisms of resveratrol in activated HMC-1 cells: Pivotal roles of NF- κ B and MAPK. *Pharmacological Research* [online]. 2009, **59**(5), 330-337 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661809000267>
- 105 CHUNG, Eun Yong, Eunmiri ROH, Jeong-Ah KWAK, Heun-Sik LEE, Seung Ho LEE, Chong-Kil LEE, Sang-Bae HAN a Youngsoo KIM. A-Viniferin Suppresses the Signal Transducer and Activation of Transcription-1 (STAT-1)—Inducible Inflammatory Genes in Interferon- γ —Stimulated Macrophages. *Journal of Pharmacological Sciences* [online]. 2010, **112**(4), 405-414 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jphs/09247FP?from=CrossRef>
- 106 Caragana chamlagu. In: *Hiveminer* [online]. 2006 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <https://hiveminer.com/Tags/gen%ef%bc%8ecaragana/Interesting>
- 107 MURIAS, Marek, Norbert HANDLER, Thomas ERKER, Karin PLEBAN, Gerhard ECKER, Philipp SAIKO, Thomas SZEKERES a Walter JÄGER. Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure–activity relationship. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [online]. 2004, **12**(21), 5571-5578 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096808960400611X>
- 108 LAAVOLA, Mirka, Riina NIEMINEN, Tiina LEPPÄNEN, Christer ECKERMAN, Bjarne HOLMBOM a Eeva MOILANEN. Pinosylvin and Monomethylpinosylvin, Constituents of an

- Extract from the Knot of *Pinus sylvestris*, Reduce Inflammatory Gene Expression and Inflammatory Responses in Vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2015, **63**(13), 3445-3453 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf504606m>
- 109NAKAO, Y. a N. FUSETANI. Enzyme Inhibitors from Marine Invertebrates. *J. Nat. Prod.* [online]. 2007, **70**(4), 689-710 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np060600x>
- 110FOLMER, Florence, Marcel JASPARS, Marc SCHUMACHER, Mario DICATO a Marc DIEDERICH. Marine natural products targeting phospholipases A2. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2010, **80**(12), 1793-1800 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295210006556>
- 111NANDA, B., A. NATARAJU, R. RAJESH, K. RANGAPPA, M. SHEKAR a B. VISHWANATH. PLA2 Mediated Arachidonate Free Radicals: PLA2 Inhibition and Neutralization of Free Radicals by Anti-Oxidants – A New Role as Anti-Inflammatory Molecule. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [online]. 2007, **7**(8), 765-777 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1568-0266&volume=7&issue=8&spage=765>
- 112KEYZERS, Robert A. a Michael T. DAVIES-COLEMAN. Anti-inflammatory metabolites from marine sponges. *Chemical Society Reviews* [online]. 2005, **34**(4), 355- [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b408600g>
- 113SJURSEN, Wenche, Ole-Lars BREKKE a Berit JOHANSEN. SECRETORY AND CYTOSOLIC PHOSPHOLIPASE A2REGULATE THE LONG-TERM CYTOKINE-INDUCED EICOSANOID PRODUCTION IN HUMAN KERATINOCYTES. *Cytokine* [online]. 2000, **12**(8), 1189-1194 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466699907275>
- 114YUAN, Jian-Ping, Juan PENG, Kai YIN a Jiang-Hai WANG. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Molecular Nutrition & Food Research* [online]. 2011, **55**(1), 150-165 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.201000414>
- 115PEARCE, A. Norrie, Elizabeth W. CHIA, Michael V. BERRIDGE, et al. Anti-inflammatory Thiazine Alkaloids Isolated from the New Zealand Ascidian *Aplidium* sp: Inhibitors of the Neutrophil Respiratory Burst in a Model of Gouty Arthritis. *Journal of Natural Products*

- [online]. 2007, **70**(6), 936-940 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np060626o>
- 116MAYER, Alejandro M.S. a Mark T. HAMANN. Marine pharmacology in 2001–2002: Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* [online]. 2005, **140**(3-4), 265-286 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1532045605000918>
- 117CHAO, Louis Kuoping, Pei-Chun LIAO, Chen-Lung HO, Eugene I-Chen WANG, Chao-Chin CHUANG, Huan-Wen CHIU, Lang-Bang HUNG a Kuo-Feng HUA. Anti-Inflammatory Bioactivities of Honokiol through Inhibition of Protein Kinase C, Mitogen-Activated Protein Kinase, and the NF- κ B Pathway To Reduce LPS-Induced TNF α and NO Expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2010, **58**(6), 3472-3478 [cit. 2017-04-10].
Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf904207m>
- 118CHEN, Lih-Geeng, Ling-Ling YANG a Ching-Chiung WANG. Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia mangostana*. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2008, **46**(2), 688-693 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691507004449>
- 119Garcinia mangostana. In: *Produce magazine* [online]. 2011 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z:
<http://producemagazine.com/2011/08/mangosteen-garcinia-mangostana/>
- 120MECHOULAM, R., L. N. PARKER a R. GALLILY. Cannabidiol: An Overview of Some Pharmacological Aspects. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2002, **42**(1), 11-19 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z:
<http://cannakb.com/assets/articles/Cannabinoids/Cannabidiol%20an%20overview%20of%20some%20pharmacological%20aspects.pdf>
- 121WHITMAN, William B., David C. COLEMAN a William J. WIEBER. Prokaryotes: The unseen majority. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1998, **95**(12), 6578-6583 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.pnas.org/content/95/12/6578.full.pdf>

- 122BELLAND, Robert J., Scot P. OUELLETTE, Jens GIEFFERS a Gerald I. BYRNE. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Cellular Microbiology* [online]. 2004, **6**(2), 117-127 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1462-5822.2003.00352.x>
- 123KHACHATOURIANS, G.G. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Canadian Medical Association Journal* [online]. 1998, **159**(9), 1129-1136 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.cmaj.ca/content/159/9/1129.short>
- 124KUNZE, BRIGITTE, ROLF JANSEN, GERHARD HÖFLE a HANS REICHENBACH. Ajudazols, New Inhibitors of the Mitochondrial Electron Transport from Chondromyces crocatus: Production, Antimicrobial Activity and Mechanism of Action. *The Journal of Antibiotics* [online]. 2004, **57**(2), 151-155 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/antibiotics1968/57.151?from=CrossRef>
- 125Chondromyces crocatus. In: *Shimkets* [online]. 2015 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://shimkets.uga.edu/who/shimkets>
- 126SALEEM, Muhammad, Mamona NAZIR, Muhammad Shaiq ALI, Hidayat HUSSAIN, Yong Sup LEE, Naheed RIAZ a Abdul JABBAR. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. *Nat. Prod. Rep* [online]. 2010, **27**(2), 238-254 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B916096E>
- 127SINGH, Chandan, Santosh K. SINGH, Gopal NATH a N.P. RAI. Anti-mycobacterial activity of Piper longum L. fruit extracts against multi drug resistant Mycobacterium Spp. *International Journal of Phytomedicine* [online]. 2011, **3**(3), 353-361 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.arjournals.org/index.php/ijpm/index>
- 128MALLIKHARJUNA, P.B., Y.N. SEETHARAM a M.N. RADHAMMA. Phytochemical and Antimicrobial Studies of Strychnos wallichiana Steud Ex Dc. *Journal of Phytology* [online]. 2010, **2**(3), 22-27 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: www.journal-phytology.com
- 129SCAZZOCCHIO, F., M.F. COMETA, L. TOMASSINI a M. PALMERY. Antibacterial Activity of Hydrastis canadensis Extract and its Major Isolated Alkaloids. *Planta Medica* [online]. 2001, **67**(6), 561-564 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Francesca_Scazzocchio/publication/11835373_Antibacterial_Activity_of_Hydrastis_canadensis_Extract_and_its_Major_Isolated_Alkaloids/links/5566da3f08aec22682ff265f/Antibacterial-Activity-of-Hydrastis-canadensis-Extract-and-its-Major-Isolated-Alkaloids.pdf
- 130BANDYOPADHYAY, Samiran, Pabitra H PATRA, Achintya MAHANTI, et al. Potential antibacterial activity of berberine against multi drug resistant enterovirulent Escherichia coli

- isolated from yaks (*Poephagus grunniens*) with haemorrhagic diarrhoea. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* [online]. 2013, **6**(4), 315-319 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1995764513600632>
- 131 IWASA, K, M KAMIGAUCHI, M UEKI a M TANIGUCHI. Antibacterial activity and structure-activity relationships of berberine analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1996, **31**(6), 469-478 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0223523496851671>
- 132 SALEM, W. M. Screening for antibacterial activities in some marine algae from the red sea (Hurghada, Egypt). *African Journal of Microbiology Research* [online]. 2011, **5**(15), - [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.academicjournals.org/ajmr/abstracts/abstracts/abstract%202011/4Aug/Salem%20et%20al.htm>
- 133 MACEDO, Nathália Regina Porto Vieira, Michele S. RIBEIRO, Roberto C. VILLAÇA, et al. Caulerpin as a potential antiviral drug against herpes simplex virus type 1. *Revista Brasileira de Farmacognosia* [online]. 2012, **22**(4), 861-867 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2012000400022&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 134 ZUO, Guo-Ying, Yang LI, Tao WANG, Jun HAN, Gen-Chun WANG, Yun-Ling ZHANG a Wei-Dong PAN. Synergistic Antibacterial and Antibiotic Effects of Bisbenzylisoquinoline Alkaloids on Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). *Molecules* [online]. 2011, **16**(12), 9819-9826 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/12/9819/>
- 135 ZHANG, Zhe, Jie YAN, Kaijin XU, Zhongkang JI a Lanjuan LI. Tetrandrine reverses drug resistance in isoniazid and ethambutol dual drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *BMC Infectious Diseases* [online]. 2015, **15**(1), - [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0905-0>
- 136 KURODA, HIROYUKI, SHOZO NAKAZAWA, KEN KATAGIRI, OSAMU SHIRATORI, MUTSUO KOZUKA, KAZUYOSHI FUJITANI a MASAO TOMITA. Antitumor effect of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* [online]. 1976, **24**(10), 2413-2420 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/cpb1958/24.2413?from=CrossRef>
- 137 ALAMZEB, Muhammad, Muhammad Rafiullah KHAN, Saqib ALI, Syed Qaiser SHAH a Mamoon-Ur- RASHID. Antimicrobial properties of extracts and compounds isolated from

- Berberis jaeschkeana. *Bangladesh Journal of Pharmacology* [online]. 2013, **8**(2), 107-109 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.banglajol.info/index.php/BJP/article/view/13551>
- 138LIAO, Jyh-Fei, Wen-Fei CHIOU, Yuh-Chiang SHEN, Guei-Jane WANG a Chieh-Fu CHEN. Anti-inflammatory and anti-infectious effects of *Evodia rutaecarpa* (Wuzhuyu) and its major bioactive components. *Chinese Medicine* [online]. 2011, **6**(1), 6- [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8546-6-6>
- 139KAWAKAMI, Jun, Noriyuki MATSUSHIMA, Yuta OGAWA, Hiroko KAKINAMI, Akio NAKANE, Haruo KITAHARA, Masahiko NAGAKI a Shunji ITO. Antibacterial and Antifungal Activities of Tryptanthrin Derivatives. *Transactions of the Materials Research Society of Japan* [online]. 2011, **36**(4), 603-606 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/tmrsj/36.603?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
- 140ÖZÇELİK, Berrin, Murat KARTAL a Ilkay ORHAN. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceutical Biology* [online]. 2011, **49**(4), 396-402 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2010.519390>
- 141KÜÇÜKBOYACI, Nurgün, Semiha ÖZKAN, Nazaket ADIGÜZEL a Fatma TOSUN. Characterisation and antimicrobial activity of *Sophora alopecuroides* L. var. *alopecuroides* alkaloid extracts. *Turkish Journal of Biology* [online]. 2011, **35**(3), 379-385 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://journals.tubitak.gov.tr/biology/issues/biy-11-35-3/biy-35-3-14-0910-113.pdf>
- 142GIBBONS, Simon. Anti-staphylococcal plant natural products. *Natural Product Reports* [online]. 2004, **21**(2), 263- [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b212695h>
- 143Zanthoxylum clava-herculis. In: *Wild Flower* [online]. 2015 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: https://www.wildflower.org/plants/result.php?id_plant=ZACL
- 144GIBBONS, Simon. Anti-staphylococcal plant natural products. *Natural Product Reports* [online]. 2004, **21**(2), 263- [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b212695h>
- 145ÖZÇELİK, Berrin, Murat KARTAL a Ilkay ORHAN. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceutical Biology* [online]. 2011, **49**(4), 396-402 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2010.519390>

- 146 JONES, Nicola L, Souheil SHABIB a Philip M SHERMAN. Capsaicin as an inhibitor of the growth of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiology Letters* [online]. 1997, **146**(2), 223-227 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6968.1997.tb10197.x>
- 147 DESBOIS, Andrew P. a Valerie J. SMITH. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Applied Microbiology and Biotechnology* [online]. 2010, **85**(6), 1629-1642 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-009-2355-3>
- 148 ZHENG, Chang Ji, Jung-Sung YOO, Tae-Gyu LEE, Hee-Young CHO, Young-Ho KIM a Won-Gon KIM. Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Letters* [online]. 2005, **579**(23), 5157-5162 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2005.08.028>
- 149 SUN, Cynthia Q, Charmian J O'CONNOR a Anthony M ROBERTON. Antibacterial actions of fatty acids and monoglycerides against *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* [online]. 2003, **36**(1-2), 9-17 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: [https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1016/S0928-8244\(03\)00008-7](https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1016/S0928-8244(03)00008-7)
- 150 CHOI, J. S., N. H. PARK, S. Y. HWANG, J. H. SOHN, I. KWAK, K. K. CHO a I. S. CHOI. The antibacterial activity of various saturated and unsaturated fatty acids against several oral pathogens. *Journal of Environmental Biology* [online]. 2013, **34**(1), 673-676 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://search.proquest.com/openview/6c474b91d275c50a95bc5982a9559c2c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=636374>
- 151 DESBOIS, Andrew P. a Valerie J. SMITH. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Applied Microbiology and Biotechnology* [online]. 2010, **85**(6), 1629-1642 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-009-2355-3>
- 152 BASHEER, Dr. Preethi. *Secondary metabolites* [online]. 1. Tamil Nadu, India: Darshan Publishers, 2016 [cit. 2017-03-29]. ISBN 978 - 81 - 932645 - 1 - 5. Dostupné z: <http://darshanpublishers.com/pdfcopy/SECONDARY%20METABOLITES%20-%20DR.%20PREETHI%20KATHIRVEL.pdf#page=75>
- 153 PALOMBO, Enzo A. Traditional Medicinal Plant Extracts and Natural Products with Activity against Oral Bacteria: Potential Application in the Prevention and Treatment of Oral Diseases.

- Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2011, **2011**(1), 1-15 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/680354/>
- 154NIAMSA, N. a C. SITTIWET. Antimicrobial activity of *Curcuma longa* aqueous extract. *Journal of Pharmacology and Toxicology* [online]. 2009, **4**(4), 173-177 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://docsdrive.com/pdfs/academicjournals/jpt/0000/13420-13420.pdf>
- 155ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI, Soheil, Habsah ABDUL KADIR, Pouya HASSANDARVISH, Hassan TAJIK, Sazaly ABUBAKAR a Keivan ZANDI. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International* [online]. 2014, **2014**(1), 1-12 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/186864/>
- 156JANG, Woong Sik, Md. Anirban JYOTI, Sukyung KIM, Kung-Woo NAM, Thi Kim Quy HA, Won Keun OH a Ho-Yeon SONG. In vitro antituberculosis activity of diterpenoids from the Vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis*. *Journal of Natural Medicines* [online]. 2016, **70**(1), 127-132 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11418-015-0937-1>
- 157BERNARDES, Wagner A., Rodrigo LUCARINI, Marcos G. TOZATTI, et al. Antimicrobial Activity of *Rosmarinus officinalis* against Oral Pathogens: Relevance of Carnosic Acid and Carnosol. *Chemistry & Biodiversity* [online]. 2010, **7**(7), 1835-1840 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbdv.200900301>
- 158OLUWATUYI, M., G. KAATZ a S. GIBBONS. Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytochemistry* [online]. 2004, **65**(24), 3249-3254 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942204005291>
- 159KIPLIMO, J. J., N. A. KOORBANALLY a H. CHENIA. Triterpenoids from *Vernonia auriculifera* Hiern exhibit antimicrobial activity. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 2011, **5**(8), 1150-1156 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.academicjournals.org/journal/AJPP/article-abstract/E1CC7A033259>
- 160LI, Wen-Hsin, Shang-Tzen CHANG, Shan-Chwen CHANG a Hui-Ting CHANG. Isolation of antibacterial diterpenoids from *Cryptomeria japonica* bark. *Natural Product Research* [online]. 2008, **22**(12), 1085-1093 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786410802267510>
- 161LUNA-HERRERA, J., M. C. COSTA, H. G. GONZALEZ, A. I. RODRIGUES a P. C. CASTILHO. Synergistic antimycobacterial activities of sesquiterpene lactones from *Laurus*

- spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2007, **59**(3), 548-552 [cit. 2017-03-27].
Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl523>
- 162GAUTAM, LM, SL SHRESTHA, P WAGLE a BM TAMRAKAR. Chemical Constituents from *Vitex negundo* (Linn.) of Nepalese Origin. *Scientific World* [online]. 2010, **6**(6), - [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://nepjol.info/index.php/SW/article/view/2630>
- 163RAGASA, C. Y., A. B. ALIMBOYOGUEN a C. C. SHEN. Antimicrobial Terpenoids from *Elephantopus mollis*. *NRCP Research Journal* [online]. 2009, **10**(1), 33-38 [cit. 2017-03-27].
Dostupné z:
https://www.researchgate.net/profile/Consolacion_Ragasa/publication/235333667_Antimicrobial_terpenoids_from_Elephantopus_mollis/links/0fcfd5110c82613e07000000.pdf
- 164FONTANAY, Stéphane, Marion GRARE, Joséphine MAYER, Chantal FINANCE a Raphaël Emmanuel DUVAL. Ursolic, oleanolic and betulinic acids: Antibacterial spectra and selectivity indexes. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2008, **120**(2), 272-276 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037887410800490X>
- 165SOKOVIČ, Marina, Petar D. MARIN, Dejan BRKIČ a Leo J.L.D. VAN GRIENSVEN. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils against human pathogenic bacteria. *Food* [online]. 2008, **1**(2), 220-226 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/fulltext/43268>
- 166INOUYE, S., T. TAKIZAWA a H. YAMAGUCHI. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2001, **47**(5), 565-573 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/47.5.565>
- 167LI, Mingyu a Zhuting XU. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Archives of Pharmacal Research* [online]. 2008, **31**(5), 640-644 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12272-001-1206-5>
- 168SILICI, Sibel a Semiramis KUTLUCA. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2005, **99**(1), 69-73 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874105001236>
- 169CUSHNIE, T.P. Tim, Vivienne E.S. HAMILTON a Andrew J. LAMB. Assessment of the antibacterial activity of selected flavonoids and consideration of discrepancies between previous reports. *Microbiological Research* [online]. 2003, **158**(4), 281-289 [cit. 2017-03-27].
Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944501304701305>

- 170PEPELJNJAK, Stjepan a Ivan KOSALEC. Galangin expresses bactericidal activity against multiple-resistant bacteria: MRSA, Enterococcus spp. and Pseudomonas aeruginosa. *FEMS Microbiology Letters* [online]. 2004, **240**(1), 111-116 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1016/j.femsle.2004.09.018>
- 171SÜZGEÇ, Sevda, Ali H. MERİÇLİ, Peter J. HOUGHTON a Bayhan ÇUBUKÇU. Flavonoids of Helichrysum compactum and their antioxidant and antibacterial activity. *Fitoterapia* [online]. 2005, **76**(2), 269-272 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X04002758>
- 172YAMAMOTO, Hiroyo a Tomohiko OGAWA. Antimicrobial Activity of Perilla Seed Polyphenols against Oral Pathogenic Bacteria. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* [online]. 2014, **66**(4), 921-924 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1271/bbb.66.921>
- 173ZHAO, Qing, Xiao-Ya CHEN a Cathie MARTIN. Scutellaria baicalensis, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Science Bulletin* [online]. 2016, **61**(18), 1391-1398 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S209592731630024X>
- 174SHAN, Bin, Yi-Zhong CAI, John D. BROOKS a Harold CORKE. The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. *International Journal of Food Microbiology* [online]. 2007, **117**(1), 112-119 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168160507001778>
- 175MANDALARI, G., R.N. BENNETT, G. BISIGNANO, D. TROMBETTA, A. SAIJA, C.B. FAULDS, M.J. GASSON a A. NARBAD. Antimicrobial activity of flavonoids extracted from bergamot (Citrus bergamia Risso) peel, a byproduct of the essential oil industry. *Journal of Applied Microbiology* [online]. 2007, **103**(6), 2056-2064 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2672.2007.03456.x>
- 176RUKAYADI, Yaya, Kwanghyung LEE, Sunghwa HAN, Dongeun YONG a Jae-Kwan HWANG. In Vitro Activities of Panduratin A against Clinical Staphylococcus Strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [online]. 2009, **53**(10), 4529-4532 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://aac.asm.org/content/53/10/4529.full.pdf+html>
- 177RUKAYADI, Yaya, Sunghwa HAN, Dongeun YONG a Jae-Kwan HWANG. In Vitro Antibacterial Activity of Panduratin A against Enterococci Clinical Isolates. *Biological &*

- Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2010, **33**(9), 1489-1493 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/bpb/33.1489?from=CrossRef>
- 178Kaempferia pandurata. In: *Global Foodbook* [online]. 2016 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <https://globalfoodbook.com/benefits-of-fingerroot-boesenbergia-rotunda>
- 179ESTEVINHO, Leticia, Ana Paula PEREIRA, Leandro MOREIRA, Luís G. DIAS a Ermelinda PEREIRA. Antioxidant and antimicrobial effects of phenolic compounds extracts of Northeast Portugal honey. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2008, **46**(12), 3774-3779 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691508005607>
- 180LIU, Hao, Yan MOU, Jianglin ZHAO, et al. Flavonoids from *Halostachys caspica* and Their Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Molecules* [online]. 2010, **15**(11), 7933-7945 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/15/11/7933/>
- 181TAECHOWISAN, T., S. CHANAPHAT, W. RUENSAMRAN a W. S. PHUTDHAWONG. Antibacterial activity of new flavonoids from *Streptomyces* sp. BT01; an endophyte in *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* [online]. 2014-4-27, **4**(8), - [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://japsonline.com/counter.php?aid=1219>
- 182BYLKA, W., I. MATLAWSKA, PHD a N. A. PILEWSKI, PHD. Natural Flavonoids as Antimicrobial Agents. *Jana* [online]. 2004, **7**(2), 9-16 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Irena_Matlawska/publication/228800384_Natural_flavonoids_as_antimicrobial_agents/links/5452b81a0cf2bccc49094b17.pdf
- 183PALOMBO, Enzo A. Traditional Medicinal Plant Extracts and Natural Products with Activity against Oral Bacteria: Potential Application in the Prevention and Treatment of Oral Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2011, **2011**(1), 1-15 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/680354/>
- 184ROZALSKI, Marcin, Bartłomiej MICOTA, Beata SADOWSKA, Anna STOCHMAL, Dariusz JEDREJEK, Marzena WIECKOWSKA-SZAKIEL a Barbara ROZALSKA. Antiadherent and Antibiofilm Activity of *Humulus lupulus* L. Derived Products: New Pharmacological Properties. *BioMed Research International* [online]. 2013, **2013**(1), 1-7 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/101089/>
- 185PENG, S.-C., C.-Y. CHENG, F. SHEU a C.-H. SU. The antimicrobial activity of heyneanol A extracted from the root of taiwanese wild grape. *Journal of Applied Microbiology* [online]. 2008, **105**(2), 485-491 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2672.2008.03766.x>

- 186 CECILIA, K. F., R. RAVINDHRAN a V. DURAI PANDIYAN. Ecbolin A: a bioactive compound from the roots of *Ecbolium viride* (Forssk.) Alston. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [online]. 2012, **5**(4), 99-101 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.ajpcr.com/Vol5Issue4/1273.pdf>
- 187 REEGAN, Appadurai Daniel, Munusamy Rajiv GANDHI, Govindan SIVARAMAN, Kalaimaran Francina CECILIA, Ramalingam RAVINDHRAN, Kedike BALAKRISHNA, Michael Gabriel PAULRAJ a Savarimuthu IGNACIMUTHU. Bioefficacy of ecbolin A and ecbolin B isolated from *Ecbolium viride* (Forsk.) Alston on dengue vector *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Parasite Epidemiology and Control* [online]. 2016, **1**(2), 78-84 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405673115300404>
- 188 SALEEM, Muhammad, Mamona NAZIR, Muhammad Shaiq ALI, Hidayat HUSSAIN, Yong Sup LEE, Naheed RIAZ a Abdul JABBAR. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. *Nat. Prod. Rep* [online]. 2010, **27**(2), 238-254 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B916096E>
- 189 TAGLIALATELA-SCAFATI, O., F. POLLASTRO, G. CHIANESE, et al. Antimicrobial Phenolics and Unusual Glycerides from *Helichrysum italicum* subsp. *microphyllum*. *Journal of Natural Products* [online]. 2002, **76**(3), 346-353 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/publication/233982745>
- 190 MAHADY, G. Medicinal Plants for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2005, **11**(19), 2405-2427 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=11&issue=19&spage=2405>
- 191 KASHEF, Nasim, Shima KARAMI a Gholamreza Esmaeeli DJAVID. Phototoxic effect of hypericin alone and in combination with acetylcysteine on *Staphylococcus aureus* biofilms. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [online]. 2015, **12**(2), 186-192 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100015000368>
- 192 HALAWANI, Eman. Antibacterial Activity of Thymoquinone and Thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and Their Interaction with Some Antibiotics. *Advances in Biological research* [online]. 2009, **3**(5-6), 148-152 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.493.3257&rep=rep1&type=pdf>
- 193 CHUKWUJEKWU, J.C., P.H. COOMBES, D.A. MULHOLLAND a J. VAN STADEN. Emodin, an antibacterial anthraquinone from the roots of *Cassia occidentalis*. *South African*

- Journal of Botany* [online]. 2006, **72**(2), 295-297 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S025462990500044X>
- 194DAWOUD, Gouda T. M. a T. H. EL MORSY. Phytochemical and Microbiological studies of *Petrea volubilis* L. *J American Science* [online]. 2012, **8**(8), 202-208 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.jofamericanscience.org>
- 195RIGANO, Daniela, Carmen FORMISANO, Adriana BASILE a Sergio ROSSELLI. Antibacterial activity of flavonoids and phenylpropanoids from *Marrubium globosum* sp. libanoticum. *Phytotherapy Research* [online]. 2007, **21**(4), 395-397 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/6614951_Antibacterial_activity_of_flavonoids_and_phenylpropanoids_fromMarrubium_globosumssp_libanoticum
- 196NAKAMURA, Celso Vataru, Tania UEDA-NAKAMURA, Erika BANDO, Abrahão Fernandes Negrão MELO, Díogenes Aparício Garcia CORTEZ a Benedito Prado DIAS FILHO. Antibacterial activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. 1999, **94**(5), 675-678 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761999000500022&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 197ALI, Shaik, AleemA KHAN, Irshad AHMED, et al. Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [online]. 2005, **4**(1), 20- [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-0711-4-20>
- 198DIDRY, Nicole, Luc DUBREUIL a Madeleine PINKAS. Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* [online]. 1994, **69**(1), 25-28 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0031686594900272>
- 199PAULO, Luísa, Susana FERREIRA, Eugenia GALLARDO, João António QUEIROZ a Fernanda DOMINGUES. Antimicrobial activity and effects of resveratrol on human pathogenic bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* [online]. 2010, **26**(8), 1533-1538 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11274-010-0325-7>
- 200PAULO, Luísa, Mónica OLEASTRO, Eugenia GALLARDO, João António QUEIROZ a Fernanda DOMINGUES. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibitory activities of

- resveratrol and red wine. *Food Research International* [online]. 2011, **44**(4), 964-969 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996911001049>
- 201ZURADA, W., W. M. ZAIN, N. AHMAT, N. H. NORIZAN a A. M. NAZRI. The Evaluation of Antioxidant, Antibacterial and Structural Identification Activity of Trimer Resveratrol from Malaysia's Dipterocarpaceae. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* [online]. 2011, **5**(5), 926-929 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Norizan_Ahmat/publication/256088920_The_Evaluation_of_Antioxidant_Antibacterial_and_Structural_Identification_Activity_of_Trimer_Resveratrol_from_Malaysia's_Dipterocarpaceae/links/0deec5219881002056000000.pdf
- 202NITTA, Tomoko, Takashi ARAI, Hiromu TAKAMATSU, et al. Antibacterial Activity of Extracts Prepared from Tropical and Subtropical Plants on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *JOURNAL OF HEALTH SCIENCE* [online]. 2002, **48**(3), 273-276 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jhs/48.273?from=CrossRef>
- 203FAMAKIN, J. O. a D. R. P. KATERERE. Isolation of an antibacterial stilbene from *Combretum woodii* (Combretaceae) leaves. *African journal of biotechnology* [online]. 2005, **4**(10), 1167-1171 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/71285>
- 204PLUMED-FERRER, Carme, Kati VÄKEVÄINEN, Heli KOMULAINEN, et al. The antimicrobial effects of wood-associated polyphenols on food pathogens and spoilage organisms. *International Journal of Food Microbiology* [online]. 2013, **164**(1), 99-107 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168160513001736>
- 205DE SILVA, E.Dilip a Paul J. SCHEUER. Manoalide, an antibiotic sesterterpenoid from the marine sponge (polejaeff). *Tetrahedron Letters* [online]. 1980, **21**(17), 1611-1614 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403900777665>
- 206DE SILVA, E.Dilip a Paul J. SCHEUER. Three new sesterterpenoid antibiotics from the marine sponge (polejaff). *Tetrahedron Letters* [online]. 1981, **22**(33), 3147-3150 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403901818499>
- 207A. GONZALEZ, Miguel. Scalarane Sesterterpenoids. *Current Bioactive Compounds* [online]. 2010, **6**(3), 178-206 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4072&volume=6&issue=3&spage=178>

- 208 Other sponges. In: *Chaloklum Diving – Koh Phangan – Thailand* [online]. 2017 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://www.chaloklum-diving.com/marine-life-koh-phangan/sponges-porifera/other-sponges-porifera/>
- 209 USHAKUMARI, U. N. a R. RAMANUJAN. Isolation of astaxanthin from marine yeast and study of its pharmacological activity. *International Current Pharmaceutical Journal* [online]. 2013, **2**(3), 67-69 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.icpjonline.com/documents/Vol2Issue3/06.pdf>
- 210 WANG, X., R. WILLEN a T. WADSTROM. Astaxanthin-Rich Algal Meal and Vitamin C Inhibit Helicobacter pylori Infection in BALB/cA Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 2000, **44**(9), 2452-2457 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.44.9.2452-2457.2000>
- 211 HUGHES, Chambers C. a William FENICAL. Antibacterials from the Sea. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2010, **16**(42), 12512-12525 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201001279>
- 212 HUGHES, Chambers C. a William FENICAL. Antibacterials from the Sea. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2010, **16**(42), 12512-12525 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201001279>
- 213 ZHAO, Hong-Ying, Chang-Lun SHAO, Zhi-Yong LI, Lei HAN, Fei CAO a Chang-Yun WANG. Bioactive Pregnane Steroids from a South China Sea Gorgonian Carijoa sp. *Molecules* [online]. 2013, **18**(3), 3458-3466 [cit. 2017-03-28]. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/18/3/3458/>
- 214 PARK, Junho, Jongsung LEE, Eunsun JUNG, et al. In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against Propionibacterium sp. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2004, **496**(1-3), 189-195 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299904005849>
- 215 KOH, Jun-Jie, Shengxiang QIU, Hanxun ZOU, et al. Rapid bactericidal action of alpha-mangostin against MRSA as an outcome of membrane targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* [online]. 2013, **1828**(2), 834-844 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005273612003173>
- 216 APPENDINO, G., S. GIBBONS, A. GIANA, A. PAGANI, G. GRASSI a M. STAVRI. Antibacterial Cannabinoids from Cannabis sativa W a : A Structure - Activity Study. *J. Nat. Prod.* [online]. 2008, **71**(1), 1427-1430 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://www.chanvre->

info.ch/info/ft/IMG/pdf/np8002673_Studie_antibakterielle_Wirkung_von_Hanf_Novara_Sept_08-2.pdf