

Česká zemědělská univerzita v Praze
Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů
Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Úloha antioxidantů jako prevence onemocnění

Bakalářská práce

Tereza Seidlerová
Výživa a potraviny

Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Úloha antioxidantů jako prevence onemocnění" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 20.4.2022

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Ivo Doskočilovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady, ochotu, a především trpělivost, pevné nervy a čas, který mi v průběhu zpracování této práce věnoval. Dále bych ráda poděkovala své rodině a nejbližším za podporu během celé doby studia.

Úloha antioxidantů jako prevence onemocnění

Souhrn

Celá řada onemocnění, jakou jsou neurodegenerativní Parkinsonova choroba nebo Alzheimerova choroba. Ale i celá řada dalších onemocnění jako jsou různá zánětlivá onemocnění včetně střev v podobě ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby, tak i celá řada nádorových onemocnění má svůj původ vzniku v oxidačním stresu a účinku volných radikálů. Ty vznikají endogenně v rámci biologických pochodů v buňce jako je dýchání a mohou se v organismu hromadit. Exogenní volné radikály vznikají v důsledku znečištěného životního prostředí, nezdravého životního „stylu“ jako je nevhodná výživa a další, tak i v důsledku stresu. Tyto volné radikály způsobující oxidační stres a poškozující DNA buněk, lipidy a další buněčné struktury je možné vyvažovat a snížit tak jejich škodlivost pro organismus pomocí antioxidantů.

Antioxidanty můžeme rozdělit na endogenní, jako je superoxidodismutáza, glutathionperoxidáza nebo kataláza. Ty mají preventivní účinek proti peroxidaci lipidů zejména polyenových mastných kyselin. Exogenní antioxidanty jako druhá skupina mají vliv například na zmírnění chronických onemocnění nebo na snížení neurozánětu, patří sem kvercetin, askorbová kyselina, kumariny, karotenoidy a další. Velkou část antioxidantů přijímá člověk formou potravy z ovoce, zeleniny a hub. Jedná se o biologicky aktivní látky, které vznikají jako sekundární metabolity rostlin a mají primární funkci v ochraně rostliny před škůdci a onemocněním. Nicméně po příjmu jsou tyto biologicky aktivní látky využitelné i organismem, kdy jednotlivé látky mají již prokázanou účinnost.

Jako významné zdroje biologicky aktivních látek jsou jablka, pomeranče, brokolice nebo zelený a černý čaj. Ty obsahují zejména fenolové sloučeniny, které vykazují biologickou aktivitu a mají zejména antioxidační, protizánětlivou a protinádorovou aktivitu. Mezi takové látky patří například selen, u kterého víme, že v koncentraci 50 $\mu\text{mol/L}$ zastavuje buněčný cyklus v S fázi s následnou apoptózou. Kvercetin pak při koncentraci 0,1 mM dokáže zmírnit neurozáněť u Parkinsonovy choroby. A je současně schopný snižovat produkci oxidu dusnatého, který je jedním z prekurzorů zánětu v těle. Výskyt relapsů u pacientů s Crohnovou chorobou dokáže snížit vitamin D3 v dávce 1200 IU. O něco větší dávka 2000 IU dokáže zabránit systematickému zánětu u lidí s ulcerózní kolitidou.

Můžeme tedy říci, že antioxidanty hrají významnou úlohu jako prevence řady onemocnění a je důležitá jejich pravidelná konzumace z čerstvých potravin, které jsou na ně bohaté. Jako prevenci je vhodné dodržet doporučení světové zdravotnické organizace o konzumaci 5 porcí (400 g) zeleniny a ovoce denně.

Klíčová slova: volné radikály; oxidační stres; neurodegenerativní onemocnění; nádorová onemocnění; ovoce; zelenina.

The task of antioxidants as a prevention of disease

Summary

A variety of conditions, such as neurodegenerative Parkinson's disease or Alzheimer's disease. But also a variety of other diseases such as various inflammatory diseases including the intestines in the form of ulcerative colitis or Crohn's disease, as well as a variety of cancers have their origins in oxidative stress and the effect of free radicals. These are formed endogenously within biological processes in the cell, such as respiration, and can accumulate in the body. Exogenous free radicals arise as a result of polluted environment, unhealthy lifestyles such as inappropriate nutrition and others, as well as stress. These free radicals, which cause oxidative stress and damage the DNA of cells, lipids and other cellular structures, can be released to reduce their harmfulness to the body by means of antioxidants.

We can divide antioxidants into endogenous ones, such as superoxiddismutase, glutathione peroxidase, or catalase. These have a preventative effect against lipid peroxidation, especially of polyunsaturated fatty acids. Exogenous antioxidants, as a second group, affect, for example, the alleviation of chronic diseases or the reduction of neuroinflammation, such as quercetin, ascorbic acid, coumarins, carotenoids and others. A large proportion of antioxidants are taken by humans in the form of food from fruits, vegetables and mushrooms. These are biologically active substances that are formed as secondary metabolites of plants and have a primary function in protecting the plant from pests and disease. However, once ingested, these biologically active substances are also reusable by the organism, with individual substances already having proven efficacy.

Apples, oranges, broccoli or green and black tea are important sources of biologically active substances. These contain mainly phenol compounds that show biological activity and have in particular antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumour activity. Such substances include, for example, selenium, which we know stops the cell cycle at a concentration of 50 $\mu\text{mol/L}$ in the S phase followed by apoptosis. Then, at a concentration of 0.1 mM, quercetin is able to reduce neuroinflammation in Parkinson's disease. And it is simultaneously capable of reducing the production of nitric oxide, which is one precursor to inflammation in the body. Relapse rates in patients with Crohn's disease can reduce vitamin D3 at a dose of 1,200 IU. A slightly larger dose of 2,000 IU can prevent systematic inflammation in people with ulcerative colitis.

So we can say that antioxidants play an important role in preventing a number of diseases and it is important to eat them regularly from fresh foods that are rich in them. As a precaution, it is advisable to follow the advice of the World Health Organisation on eating 5 portions (400 g) of vegetables and fruit per day.

Keywords: free radicals; oxidative stress; neurodegenerative diseases; cancer; fruit; vegetables.

Obsah

1	Úvod	7
2	Cíl práce	8
3	Literární rešerše	9
3.1	Volné radikály	9
3.2	Oxidační stres	11
3.3	Antioxidanty	13
3.3.1	Endogenní antioxidanty.....	13
3.3.2	Exogenní antioxidanty.....	14
3.4	Role antioxidantů jako prevence onemocnění	16
3.4.1	Hypertenze.....	16
3.4.2	Nádorová onemocnění.....	18
3.4.3	Neurodegenerativní onemocnění.....	20
	Alzheimerova choroba	21
	Huntingtonova choroba	24
	Parkinsonova choroba	25
3.4.4	Zánětlivá onemocnění	27
4	Závěr	30
5	Literatura	31

1 Úvod

V předchozích desetiletích docházelo ke zvyšování životní úrovně, jedním z vedlejších efektů bylo výrazné znečištění životního prostředí. Stále více se znečišťující životní prostředí bylo jedním z rizikových faktorů pro vznik volných radikálů a následného oxidačního stresu. Dalšími faktory jsou UV záření ale i strava, kterou lidé konzumují. Jak u znečištění, tak i u potravin dochází v posledních desetiletích k výrazným změnám, jsou konzumovány potraviny, které jsou stále více a více zpracované. Toto technologické zpracování však nemusí mít vždy zdraví prospěšný efekt a může vést k produkci volných radikálů. Nejen, že způsobují oxidační stres, ale často hrají roli v patogenezi celé řady onemocnění jako je hypertenze, zánětlivá onemocnění střev, nádorová onemocnění. Tak i neurodegenerativní onemocnění jako je Parkinsonova a Alzheimerova choroba.

Z tohoto důvodu se do vědeckého zájmu dostaly přírodní látky, které mohou být zdrojem biologicky aktivních látek s antioxidační aktivitou, tzv. antioxidanty. Antioxidanty tvoří pestrá skupina látek, včetně těch, které si lidské tělo nedokáže samovolně syntetizovat, a proto je musí přijímat v potravě. Zdroje antioxidantů mohou být přírodní (rostlinné) nebo syntetické. Rostlinné antioxidanty mají schopnost vyvazovat volné radikály bez vlastní změny na volný radikál. Tímto procesem mohou také přispět k prevenci před chorobami. Mimo to mají schopnost například u nádorových onemocnění ovlivňovat dělení nádorových buněk. Vliv také mají na imunitní systém, kdy jsou schopny zvyšovat tvorbu T-lymfocytů a regulovat zánětlivé reakce.

Antioxidanty tak mají vysoký potenciál využití k léčbě onemocnění nebo k jejich prevenci, zejména nádorových, neurodegenerativních nebo zánětlivých onemocnění. Je proto důležité dbát na dostatečný příjem antioxidantů ve stravě jako jsou vitaminy (A, C, E), selen, zinek, koenzym Q10, fenolové sloučeniny a další.

2 Cíl práce

Řada onemocnění je způsobena nebo ovlivněna oxidačním stresem a výskytem volných radikálů v lidském těle. Na snižování oxidačního stresu a koncentrace volných radikálů mají významnou úlohu i antioxidanty.

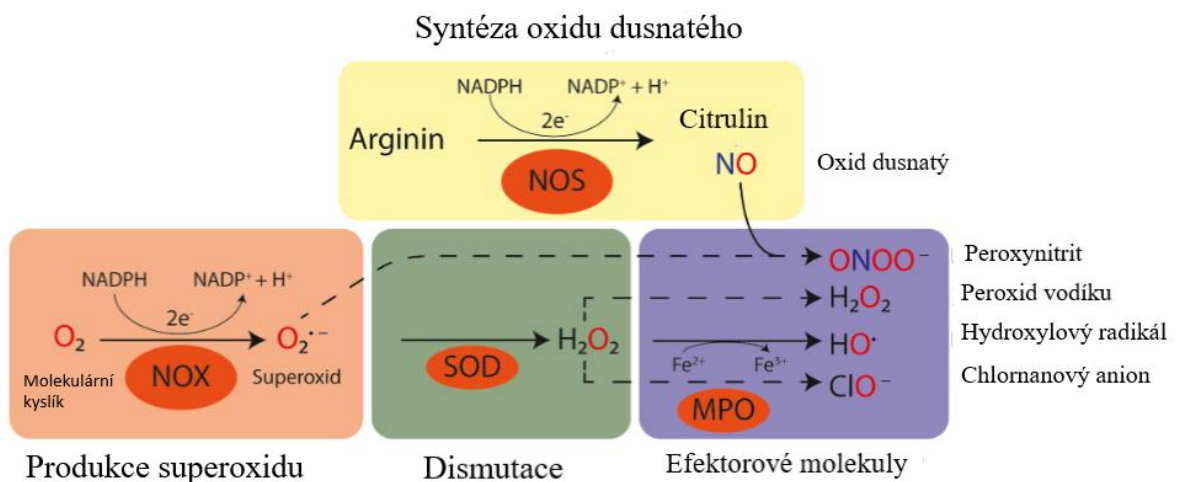
Cílem práce je shrnout aktuální poznatky z oblasti výživy lidí zabývajících se úlohou exogenních antioxidantů v prevenci celé řady onemocnění se zaměřením na neurodegenerativní onemocnění.

3 Literární rešerše

3.1 Volné radikály

Volné radikály jsou molekuly, které mají jeden nebo více nepárových elektronů ve valenční vrstvě, díky tomu jsou nestabilní a velmi reaktivní (di Meo & Venditti 2020). Jejich původ je odvozen primárně od kyslíku a jsou označovány jako reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species – ROS), případně existují i reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species – RNS), kdy je kyslík nahrazen dusíkem (Ahsan et al. 2022). Mezi ROS řadíme volné radikály jako je superoxid ($\cdot\text{O}_2^-$), hydroxylový radikál ($\text{HO}\cdot$), peroxylový radikál ($\text{ROO}\cdot$) nebo hydroperoxylový radikál ($\cdot\text{HO}_2$). Oxid dusnatý ($\text{NO}\cdot$) a oxid dusičitý ($\cdot\text{NO}_2$) jsou ukázkou RNS (Fang et al. 2002).

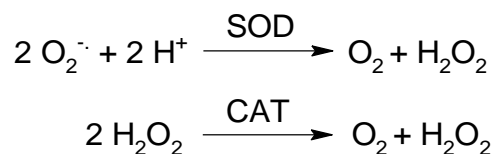
Podle místa původu můžeme volné radikály na endogenní, které vznikají v důsledku biologické činnosti buňky a exogenní vznikající působením vnějších vlivů. Volné radikály endogenního původu vznikají nejčastěji v důsledku úniku elektronů v elektronovém transportním řetězci (electron transport chain – ETC) na vnitřní membráně mitochondrie. Děje se tak, když koncentrace elektronů překročí kapacitu ETC nebo při degradaci struktury molekul ETC nesoucích elektrony. Další možností vzniku volných radikálů je aktivace enzymového komplexu NADPH-oxidáza (Yildiz et al. 2021). Tento komplex enzymů je aktivován během respiračního vzplanutí jako imunitní obraná reakce fagocytózy. NADPH-oxidáza produkuje superoxid, který poté může sloužit pro tvorbu dalších ROS jako je peroxid vodíku nebo peroxynitrit viz obr.1 (Taylor & Tse 2021).



Obr. 1: ROS tvořené NADPH oxidázou. Přeměna molekulárního kyslíku enzymy NADPH oxidázy (NOX) na superoxidový anion. Následná dismutace superoxidu enzymem superoxididismutázou (SOD) na peroxid vodíku (H_2O_2). Jeho výsledná přeměna na hydroxylové radikály ($\text{HO}\cdot$) redukcí železa (Fe^{2+}) na železo (Fe^{3+}) nebo chlornan (ClO^-) pomocí myeloperoxidázy (MPO). Syntéza oxidu dusnatého (NOS) díky elektronům z NADPH k oxidaci argininu za účelem produkce citrulinu a oxidu dusnatého. NO poté reaguje se superoxidovým aniontem a vytváří peroxynitrit (ONOO^-) (Taylor & Tse 2021).

Superoxid může být produkován i dalším způsobem, a to v mitochondriích, kde jeho syntéza probíhá hlavně v matrix a na vnitřní membráně mitochondrie (Brand 2016). Děje se tak v mitochondriálním elektronovém transportním řetězci, zde jsou ROS tvořeny jako vedlejší produkty oxidativní fosforylace v komplexech I a III (Bou-Teen et al. 2021). Superoxid může vznikat v rámci přenosu energie, kdy může docházet k úniku elektronů následně reagujících

s kyslíkem (Nolfi-Donagan et al. 2020). Hladinu superoxidu v organismu vyrovnává antioxidační enzym superoxiddismutáza (SOD). SOD v mitochondriích slouží k eliminaci superoxidu jeho přeměnou na peroxid vodíku (H_2O_2) a kyslík (Stephenie et al. 2020). Peroxid vodíku se poté může rozkládat na vodu a molekulární kyslík za účasti enzymu katalázy (CAT) (obr.2) (Pisoschi et al. 2021).



Obr. 2: Reakce superoxidu a peroxidu vodíku přítomnosti antioxidačních enzymů. SOD (superoxiddismutáza); CAT (kataláza) (Marrocco et al. 2017).

Endogenní radikály mohou dále vznikat v peroxisomech a plazmatických membránách (Wang et al. 2021). ROS i RNS jsou ve fyziologických koncentracích běžnou součástí biologických pochodů v organismu jako je buněčná odpověď proti infekcím, apoptóza, regulace buněčné exprese, proliferace (Georgieva et al. 2017). Například mikromolární hladiny H_2O_2 mohou indukovat vazodilataci v plicích tepnách (Al-Shehri 2021). Patofyziologické stavy nastávají až v případě abnormálních hladin superoxidu a dalších ROS i RNS v organismu, kdy způsobují hromadění chybných proteinů, záněty, rezistenci vůči lékům (Georgieva et al. 2017). Docházet může i k poškození buněčných struktur, lipidů nebo nukleových kyselin. Je známo, že hydroxylový radikál reaguje se všemi složkami molekuly DNA a může poškodit jak purinovou, tak pyrimidinovou bázi (Hájková et al. 2017).

Naproti tomu vznik volných radikálů exogenního původu je závislý na vnějších vlivech. Můžeme zde zařadit UV záření, znečištěné prostředí, toxické látky a v neposlední řadě také strava a „životní styl“ společně se stresem a mnohé další (Pan et al. 2019). Negativní vliv UV záření na organismus se objevuje při vlnových délkách 280-315 nm, kdy dochází k porušení molekul nukleových kyselin. Současně dochází k předčasnému stárnutí kůže, větší náchylnosti na infekční onemocnění nebo k tvorbě pigmentových skvrn, a to při dlouhodobém působení UV záření (Tomanová & Pokorná 2021). Z vnějšího prostředí na nás kromě záření působí i znečištěné ovzduší, jehož součástí jsou i různorodé plyny (přízemní ozon, oxid uhelnatý) nebo organické sloučeniny jako jsou polycyklické aromatické uhlovodíky. Do znečištěného ovzduší se dají zařadit i těžké kovy (nikl, vanad, arsen). Tyto vlivy se poté podílí na vzniku volných radikálů v našem organismu (Aseervatham et al. 2013).

V současné době je v řadě současných chemických a biochemických studií (Burov et al. 2022; Pieretti et al. 2021; Ritz et al. 2021) věnována zvláštní pozornost oxidu dusnatému (nitric oxide – NO), který je zapojen do několika procesů v organismu jako je buněčná komunikace a vazodilatace. V závislosti na koncentraci má NO také antimikrobiální vlastnosti (Burov et al. 2022; Pieretti et al. 2021). Současně je také součástí neurotransmise, obranných mechanismů, reguluje krevní tlak a uvolňuje hladké svalstvo (Tummanapalli et al. 2021). Další pozitivní vliv má inhalovaný oxid dusnatý, který funguje jako plicní vazodilatátor. Byl dokonce schválen v roce 1999 Úřadem pro potraviny a léčiva v USA k léčbě novorozenců s hypoxickým respiračním selháním v dávkách 80 ppm. Inhalovaný NO se také používá jako terapie ke zlepšení oxygenace u pacientů s mechanických ventilátorem, kteří mají syndrom závažné akutní dechové tísně (Safae Fakhr et al. 2021).

Studie Safaee Fakhr et al. (2021) uvádí možnost bezpečné a účinné léčby u spontánního dýchání hospitalizovaných pacientů s pneumonií vzniklou v důsledku onemocnění SARS-CoV-2. A to na základě výše uvedených léčebných postupů a skutečnosti, že v roce 2002-2003 se během epidemie koronaviru-1 (SARS-CoV-1) používal k inhalování NO k okysličování spontánně dýchajících pacientů s akutním poraněním plic. NO pomocí meziproductů, jako je peroxynitrit, dokáže inhibovat replikaci viru cytotoxickými reakcemi (Adusumilli et al. 2020). Příznivé účinky NO po jeho podání pokračovaly i po skončení léčby. Studie *in vitro* od Fang et al. (2021) uvádí, že S-nitroso-N-acetylpenicilamin (SNAP), dárce NO, inhiboval replikaci SARS-CoV-1 v závislosti na dávce. Dalším příznivým účinkem je vazodilatační vlastnost NO, která přispívá ke zlepšení oxygenace, snížení plicní vaskulární rezistence a zvýšení průtoku krve kapilárami, což vede k urychlené cirkulaci kyslíku v těle (Fang et al. 2021). Při podání 160-200 ppm plynu NO šesti těhotným ženám s kritickou pneumonií SARS-CoV-2 a pěti pacientům s akutním respiračním selháním, se zlepšila oxygenace, snížila se dechová frekvence a snížila se i hladina zánětlivých markerů v plazmě. Dále bylo zjištěno, že dávka 160 ppm 2× denně po dobu 30 minut (29 spontánně dýchajících hospitalizovaných pacientů s mírnou až středně těžkou pneumonií) je bezpečná a vedla k akutnímu zlepšení systémové oxygenace u hypoxemických pacientů a snížila respirační frekvenci. U sledovaných pacientů nebyla pozorována žádná rehospitalizace ani úmrtí (Safaee Fakhr et al. 2021).

Lze tedy odvodit, že ROS i RNS mají dvojí roli a v organismu mohou působit buď škodlivě nebo prospěšně. Jejich příznivé účinky se vyskytují většinou při nízkých až středních koncentracích (Poprac et al. 2017) a jsou nezbytné pro udržení buněčné homeostázy, pro přenos signálu, rozpoznávání patogenů a expresi genů (Pisoschi et al. 2021). Ke škodlivým účinkům volných radikálů dochází při nadměrné produkci ROS nebo RNS a nedostatečnosti antioxidantních enzymů (Poprac et al. 2017).

Volné radikály mají tendenci přijímat elektrony z jiných molekul, což způsobuje jejich oxidaci. A právě oxidačně-redukční nerovnováha vede u živých organismů k nadbytku reaktivních forem kyslíku a dusíku a následnému oxidačnímu stresu (Franzoni et al. 2021).

3.2 Oxidační stres

Oxidační stres je výsledek nerovnováhy mezi tvorbou ROS a RNS a sníženou schopností organismu snášet volné radikály, případně napravovat škody, které způsobují (Poprac et al. 2017). Vznik oxidačního stresu je způsoben nahromaděním a zvýšenou produkcí volných radikálů například z environmentálního stresu (kouření, ultrafialové záření, těžké kovy). Dalším faktorem vzniku oxidačního stresu je mikrobiální infekce nebo genetická mutageneze (oxidační poškození DNA a nestabilita genomu) (Srivastava et al. 2017). Stav oxidačního stresu lze v lidských tkáních odhalit vyhledáváním specifických biomarkerů oxidačního poškození proteinů, lipidů a nukleových kyselin. Vliv ROS na membrány lipidů vytváří vysoce reaktivní aldehydy jako je 4-hydroxy-2-nonenal. K dalším markerům oxidačního poškození lipidů se poté řadí i lipidové hydroperoxydy a isoprostany nebo malondialdehyd. ROS ovlivňují i proteiny, což vede k tvorbě proteinových karbonylů často spojených se ztrátou funkčnosti mateřské molekuly. Co se týče nukleových kyselin, nejnáchylnější k oxidaci je guanin. Hladiny 8-hydroxydeoxyguanosinu nebo 8-hydroxyguaninu lze naměřit ve vzorcích mozku, moči a krve a jsou běžně používány jako markery pro oxidační poškození DNA (Hu et al. 2020).

Při oxidačním stresu dochází k ovlivnění buněčných signálních drah, které jsou běžným patologickým mechanismem pro chronická onemocnění jako je neurodegenerativní onemocnění související s věkem, kardiovaskulární onemocnění nebo chronické onemocnění ledvin (Massaccesi et al. 2020). Oxidační stres se může vázat i na komplikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Schoots et al. (2018) poukazuje na hypotézu, že oxidační stres je způsoben přerušovaným tokem mateřské krve v intervilózním prostoru, což vede k ischemicko-reperfučnímu poškození, které při opakování vede až k nevratné buněčné dysfunkci a poškození tkáně. Ovšem Jaganjac et al. (2022) ve své práci uvádí, že oxidační stres lze vnímat z komplexnějšího hlediska, které odlišuje oxidační distres a oxidační eustres. Při akumulaci ROS v organismu vedoucích k různorodým poruchám a onemocnění vzniká distres. V živé buňce ovšem probíhá neustále tok oxidantů, který je udržován ve fyziologických hodnotách metabolickými podněty jako jsou cytokiny nebo redoxní signalizace, tento stav organismu je označován jako oxidační eustres (Sies 2021). Niki (2016) taktéž uvádí, že nízké hladiny oxidačního stresu, které lze označit jako eustres, zvyšují obranyschopnost. Děje se tak na základě zvýšení exprese antioxidantních sloučenin, enzymů a proteinů, které vedou k příznivým účinkům na zdraví.

Oxidační stres můžeme hodnotit díky jeho intenzitě, kdy při překročení fyziologického eustresu dochází k toxickému distresu, který má za následek konformační a oxidační změny klíčových biomolekul (Pisoschi et al. 2021). Není možné se zcela vyhnout vlivům, které způsobují vznik volných radikálů, jelikož jejich produkce je často součástí biologických procesů v buňce. Navíc u některých bývá žádoucí konkrétní hladina, kdy mají řídicí funkce v lidském organismu. Je ovšem důležité co nejvíce omezit možnost vzniku distresu v našem organismu. Můžeme tak učinit minimální konzumací pokrmů s vysokým podílem tuků, jednoduchých cukrů nebo zpracovaných potravin. Další možností je vyhnout se kouření cigaret a dalších tabákových výrobků. Nepřiměřená konzumace alkoholu může být dalším faktorem zvýšené možnosti vzniku distresu. Další možností prevence distresu je pravidelná pohybová aktivita a dostatek spánku (Eske, 2019). Studie Hernández Santiago et al. (2021) na pokusech s krysami potvrdila, že spánková deprivace vede k oxidačnímu stresu v játrech a slinivce břišní.

V neposlední řadě je důležité zmínit příjem antioxidantů v naší stravě jako možnost snížení rizika distresu. Vysoký obsah antioxidantů obsahuje ovoce a zelenina jako je pomeranč, kiwi, brokolice, kapusta, řepa nebo celer. Vybrané druhy jsou uvedeny v tabulce 1 spolu s jejich antioxidantními indexy získanými metodami vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) a stanovení celkových fenolů pomocí metody využívající Folin-Ciocalteu (FC) (Montenegro-Landívar et al. 2021).

Tabulka 1: Celkový obsah polyfenolů u vybraných druhů ovoce a zeleniny.

Vzorek	HPLC	FC
	mg GAE kg ⁻¹ fw	
Špenát	3100	630
Mrkev	360	60
Celer	290	68
Řepa	180	580
Kapusta	3490	1100
Brokolice	280	370
Pomeranč	820	690
Jahoda	1750	950
Kiwi	390	200

HPLC vysokoúčinná kapalinová chromatografie; FC metoda Folin-Ciocalteu; GAE ekvivalent Gallové kyseliny; fw čerstvá hmotnost; upraveno dle Montenegro-Landívar et al. (2021)

3.3 Antioxidanty

Antioxidanty jsou látky, se schopností zhaset volné radikály a tím zabránit vzniku oxidačního stresu. Dále jsou schopny zpomalit nebo zabránit nežádoucím oxidačním procesům biologicky významných molekul. Jak uvádí Demirci-Çekiç et al. (2022) mají schopnost redukovat oxidační druhy nejčastěji darováním elektronů nebo vodíkových atomů. Rovnováha mezi antioxidační aktivitou a RONS je důležitá z hlediska vzniku onemocnění spojených s oxidačním stresem (Goshtasbi et al. 2022).

Proti ROS a RNS existuje značné množství antioxidačních obranných mechanismů. Záleží však na původu antioxidantů, zda se jedná o endogenní nebo exogenní látky.

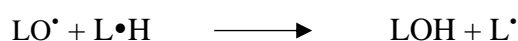
3.3.1 Endogenní antioxidanty

Endogenní antioxidanty můžeme rozdělit do dvou skupin, a to na enzymatické a neenzymatické sloučeniny. Enzymatické antioxidanty jsou tvořeny organismem jako obrana proti ROS a do této skupiny řadíme superoxiddismutázu (SOD), glutathionperoxidázu (GPx), glutathionreduktázu (GR) a katalázu (CAT). Superoxiddismutáza jako jeden z hlavních ochranných mechanismů proti účinkům ROS, kdy katalyzuje přeměnu O_2^- na H_2O_2 a O_2 , zatímco kataláza přeměňuje vytvořený H_2O_2 na vodu a O_2 (Mirończuk-Chodakowska et al. 2018). Enzymatické antioxidanty také mají schopnost snižovat hladiny lipidového hydroperoxidu a H_2O_2 , jsou důležité při prevenci peroxidace lipidů (Balasaheb Nimse & Pal 2015).

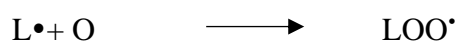
K peroxidaci lipidů dochází v organismu při propuknutí oxidačního stresu, zvláště náchylné na napadení ROS jsou polyenové mastné kyseliny (PUFA). PUFA jsou součástí plazmatických membrán, které mají zásadní funkci při udržování buněčné struktury a kontrole buněčné funkce. Při peroxidaci lipidů tak dochází ke zvýšené propustnosti buněčných membrán a mutaci DNA (Su et al. 2022). Proces peroxidace lipidů má 3 fáze: iniciace, propagace a terminace viz obr. 3. Během první fáze dochází k odštěpení atomu vodíku nejčastěji působením hydroxylového radikálu. Děje se tak v místě, kde je skupina $-CH_2-$ obklopená z obou stran dvojnou vazbou, proto jsou nejnáchylnější k peroxidaci PUFA. V této fázi vzniká H_2O a lipidový radikál ($L\cdot$). V následné fázi propagace dochází k reakci $L\cdot$ s O_2 za vzniku lipidového peroxylového radikálu ($LOO\cdot$), ten je dále schopen reagovat s jinou molekulou

nenasycené mastné kyseliny, ze které odštěpí atom vodíku a přemění se na lipoperoxid (LOOH). Ukončení peroxidace lipidů nastává ve fázi terminace, kdy dojde k reakci L• s jiným radikálem. Během reakce s jiným radikálem dochází k darování atomu vodíku, další možnou variantou ukončení peroxidace lipidů je reakce L• s molekulou antioxidantu (Jaganjac et al. 2021).

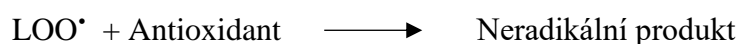
•Iniciace



•Propagace



•Terminace



Obr. 3: Proces peroxidace lipidů: Tři fáze procesu peroxidace lipidů. Vznik lipidového radikálu (L•) v iniciační fázi. Následná reakce L• s O₂ a vznik lipidového peroxylového radikálu (LOO•) probíhá v propagační fázi. V závěrečné fázi terminace vznikají již neradikální produkty díky reakci s antioxidantem nebo LOO• (Su et al. 2022).

Druhou skupinou endogenních antioxidantů jsou neenzymatické, též nazývané jako nízkomolekulární. To jsou antioxidanty, které neutralizují ROS přímo darováním elektronů (Schilder et al. 2020). Do nízkomolekulární skupiny řadíme glutathion, který jako tripeptid obsahuje residua cysteinu. Glutathion má v organismu řadu funkcí jako je regulace syntézy prostaglandinu, také se podílí na posttranslační modifikaci proteinů. Glutathion účinně odstraňuje OH• a dokáže znovu spojit zlomy vláken vyvolaných rentgenovým zářením. Jsou ale i další jako je glutamová kyselina nebo glycin (Iskusnykh et al. 2022). Dále pak vitaminy A, E a C (Franzoni et al. 2021).

3.3.2 Exogenní antioxidanty

Jak endogenní, tak i exogenní antioxidanty jsou ochranou proti účinkům ROS i RNS. Exogenní antioxidanty lze rozdělit na syntetické a přírodní. Fenolové sloučeniny, vitaminy a karotenoidy jsou tři hlavní třídy přírodních antioxidantů. Fenolové sloučeniny kromě antioxidantních účinků vykazují také antimikrobiální a antimykotické účinky (Lourenço et al. 2019). Jsou to sekundární rostlinné metabolity, mezi které se řadí například flavonoidy, kumariny, třísloviny a fenolové kyseliny (Stamogiannou et al. 2021). Howell et al. (2018) zmiňuje, že dlouhodobá konzumace stravy bohaté na fenolové sloučeniny chrání před určitými druhy nádorových onemocnění, diabetem 2. typu, pankreatitidou a gastrointestinálními problémy. Hlavním vysvětlením těchto pozitivních účinků je teorie, která předpokládá, že

fenolové sloučeniny zneškodňují volné radikály tím, že tvoří stabilizované chemické komplexy, čímž zabraňují dalším reakcím.

Důležitou skupinou fenolových sloučenin jsou flavonoidy, které se bohatě vyskytují ve slupkách jablek, čajích a citrusových plodech. **Flavonoidy** inhibují *in vitro* acetylcholinesterázu a jsou účinným antihypertenzivem. Jsou také schopny předcházet kardiometabolickým poruchám a mají ochranný účinek proti mutagenezi a karcinogenezi (Beigh et al. 2022; Ullah et al. 2020). Dalším účinkem flavonoidů je inhibice oxidáz zodpovědných za produkci superoxidového aniontu a aktivace antioxidantních enzymů (Slika et al. 2022). Kumariny jako další skupina fenolových sloučenin jsou ve vysokých koncentracích obsaženy v tonka fazolích. Kumariny se vyznačují prokázanou protinádorovou aktivitou, kdy působí jako inhibitory kináz, potlačují proliferaci nádorových buněk prostřednictvím zástavy buněčného cyklu a působí antimitoticky (Al-Abbas & Shaer 2021). Mohou také snižovat neuronální a kardiovaskulární onemocnění. Ovšem ve vyšších dávkách jsou kumariny hepatotoxické (Li et al. 2020). Ovočný plod kaki ze stromu tomelu japonského je považován za plod s vysokým množstvím rozpustných i nerozpustných tříslovin, vlákniny a minerálních látek. V Číně má tisíciletou historii díky svým vysokým nutričním hodnotám a léčebným účelům, kdy se používal na kašel, hypertenzi nebo popáleniny. V dnešní době je zkoumán hlavně pro své antidiabetické, protinádorové a antiadipogenní účinky (González et al. 2022).

Houby se svým vysokým obsahem bioaktivních sloučenin mají dopad na lidské zdraví jako významné antioxidanty. Nejstudovanějším polysacharidem hub je β -glukan, který se nachází v buněčné stěně ovsa, ječmene nebo kvasinek (Ashraf Khan et al. 2017). Studie Suchecka et al. (2015) zkoumala význam betaglukanů a jejich protizánětlivou aktivitu. U potkanů s experimentálně indukovaným zánětem střeva způsobilo doplnění stravy o 1 % betaglukanů z ovsa snížení počtu lymfocytů T a B, granulocytů a cytotoxických lymfocytů.

Významnou skupinou přírodních antioxidantů jsou také vitaminy, a to hlavně vitaminy A, C a E. **Vitamin C** (L-askorbová kyselina) nacházející se zejména v ovoci, zelenině a lesních plodech. Jedná se o silný antioxidant, který je schopen poskytovat chybějící elektron volným radikálům. Zároveň může působit jako prooxidant, kdy v přítomnosti kyslíku redukcí iontů kovů Fe^{3+} nebo Cu^{3+} při Fentonově reakci, může docházet ke vzniku volných radikálů (Barteková et al. 2021). **Vitamin A** je esenciální v tukách rozpustný vitamin, který je důležitý pro tvorbu zrakového pigmentu, pro růst buněk a embryonální vývoj. Dva hlavní zdroje vitamínu A jsou retinol (maso a ryby) a provitamin A karotenoidy (ovoce a zelenina). **Karotenoidy** jsou třetí hlavní skupinou antioxidantů. Jako řada dalších exogenních antioxidantů je jejich hlavní výskyt v ovoci a zelenině, kromě antioxidantních kapacity mohou být použity v potravinářství jako barviva (Pham et al. 2021).

Jak již bylo zmíněno většina ovoce a zeleniny využívané v lidské stravě obsahují antioxidanty, ať jsou to vitamíny nebo polyfenoly (tab. 2). Včetně hotových výrobků jako jsou například fermentované čaje (černý čaj) obsahující **katechiny** jako je epikatechin, epikatechin galát a další (Schilder et al. 2020). Bylo zjištěno, že nejlepších antioxidantních výsledků je dosahováno v synergetickém efektu několika různých antioxidantů a dalších přírodních látek (Fleming & Luo 2021). Například kurkumin díky jeho špatné biologické dostupnosti v ústech a degradaci není možné použít jako nutraceutikum. Ovšem při jeho kombinaci s dalšími fenolovými sloučeninami, alkaloidy nebo mastnými kyselinami, by jeho účinky proti kardiovaskulárním a neurodegenerativním onemocněním, obezitě, lupénce a diabetu mohly být

použity i v lékařské praxi (Slavova-Kazakova et al. 2021). Taktéž Pandit et al. (2019) uvádí, že kombinace kurkuminu společně s extrakty ze zeleného čaje regulovala lipidový profil séra potkanů, kterým byla podávána strava s vysokým obsahem tuku. Další synergický účinek uvádí Liu et al. (2021) mezi vitamínem C a nasycenými mastnými kyselinami (SFA) a kojugovanou linolovou kyselinou (CLA). SFA ani CLA samy o sobě nevykazují antioxidační aktivitu, ale mohou být použity pro zapouzdření vitamínu C. Ten se poté stává výrazně antioxidačně stabilnější a dochází k jeho trvalému uvolňování.

Tabulka 2. Vybrané antioxidanty, jejich zdroje a účinky.

Exogenní antioxidanty	Zdroje	Hlavní účinky
Askorbová kyselina	Citrusové plody, jahody, špenát, červená paprika	Antiskorbutické, podpora syntézy kolagenu, inhibice syntézy karcinogenních nitrosaminů, zmírnění chronických onemocnění
Alfa-tokoferol	Brokolice, mandle, rostlinné oleje	Zmírnění rizika onemocnění srdce, zabránění peroxidace lipidů, ochrana buněk před rozpadem volných radikálů
Karotenoidy	Špenát, rajčata, meruňky, mrkev, palmový olej, kukuřice	Prekurzory vitamínu A, snižuje riziko rakoviny prostaty, zlepšuje zdravotní stav očí
Fenolové antioxidanty	Ovoce (lesní plody, citrusové plody, jablka, třešně), zelenina (cibule, květák, olivy), bylinné čaje, káva, červené víno	Snížení buněčného poškození, zabraňuje onemocněním zažívacího traktu, protizánětlivý potenciál, zmírňuje endoteliální dysfunkci způsobenou oxidačním stresem
Exogenní selen	Krevety, ústřice, tuňák	Užíván k léčbě hyperlipidemie a hyperglykémie, zabraňuje demenci, antikarcinogenní potenciál

(Pisoschi et al. 2021)

3.4 Role antioxidantů jako prevence onemocnění

S rozvojem „západního“ stylu života, změnami v jídelníčku (nadměrný energetický příjem, nadměrný příjem alkoholu, stravování ve „fast food“ zařízeních) včetně kvality stravy (vysoký obsah nasycených tuků, trans mastných kyselin, nízký příjem vlákniny) dochází k rozvoji celé řady civilizačních chorob jako je hypertenze, nádorová onemocnění nebo neurodegenerativní onemocnění (Ruiz-Núñez et al. 2013). Celá řada antioxidantů má preventivní účinek u několika onemocnění, nejvýznamnější jsou vitamíny (C, E), karotenoidy (β – karoten), fenolové sloučeniny (kvercetin, resveratrol, antokyany) (Carlsen et al. 2010; Rani 2017).

3.4.1 Hypertenze

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění jako je cévní mozková příhoda a ischemická choroba srdeční. Hypertenze je definována jako chronické zvýšení systolického krevního tlaku o více než 140 mm Hg a/nebo zvýšení diastolického krevního tlaku o více než 90 mm Hg (Korsager Larsen & Matchkov 2016). Lze ji klasifikovat na 2 skupiny, kdy primární (esenciální) hypertenze (90 až 95 % všech případů) je charakterizována jako hypertenze bez základní etiologie. Sekundární hypertenze (5 až 10 %

je charakterizována jako příčina jiného onemocnění jako je onemocnění ledvin nebo nadledvin (Verma et al. 2021).

Za běžných fyziologických podmínek vyžaduje udržení normálního krevního tlaku koordinovanou souhru několika regulačních neurohumorálních faktorů, včetně činnosti renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), natriuretických peptidů, endotelu a sympatiku. K porušení fyziologického stavu může dojít při nevyváženém příjmu sodíku a draslíku stravou, sedavém způsobu života, obezitě či nadváze. Hypertrofická tuková tkáň uvolňuje několik potenciálních hypertenzních molekul, jako jsou volné mastné kyseliny, leptin, angiotensinogen, prozánětlivé cytokiny a ROS. Všechny tyto molekuly zvyšují krevní tlak, postihují stěny cév, mozek a ledviny, což vede k vazokonstrikci, snížené vazodilataci, zadržování tekutin a zvýšené cévní ztuhlosti (Massaro et al. 2019).

V dnešní době je dostupné velké množství léků schopných zmírňovat hypertenzi, ovšem jsou spojeny s různými vedlejšími účinky. Proto by vhodnou náhradou syntetických léků, mohlo být užívání léků přírodních bylinných s potenciální antihypertenzní aktivitou a menším počtem vedlejších účinků. Jedním z možných přírodních léků by mohl být *Hibiscus Sabdariffa* (ibišek súdánský), u kterého byly prokázány antimikrobiální, antioxidační a antihypertenzní účinky (Verma et al. 2021). Antihypertenzní účinek prokázala studie Abubakar M. G. et al. (2015), která uvádí účinky ibišku súdánského na snížení systolického krevního tlaku při dávce 250 mg/kg. Ve srovnání s neléčeným vysokým tlakem (139.0 ± 2.49 mmHg) klesla hodnota na 127.7 ± 0.67 mmHg. Při stejné dávce došlo ke snížení i diastolického krevního tlaku, a to z hodnot 90.4 ± 0.68 mmHg u neléčené hypertenze na hodnoty 77.0 ± 0.58 mmHg. Studie byla prováděna na potkanech s hypertenzí vyvolanou nadměrným příjmem soli ve stravě.

Hibiscus Sabdariffa je rostlina patřící do čeledi Malvaceae s vysokým obsahem polyfenolových sloučenin, jako jsou flavanoly (katechiny s obsahem 9.86 %), flavonoly (kvercetin s koncentrací 121.24 ± 2.01 ppm), antokyany (kyanidin-3-sambubiosid) a organické kyseliny jako je citronová kyselina (12 – 20 %), ibišková kyselina (13 – 24 %), jablečná kyselina (2 – 9 %) a šťavelová kyselina (Da-Costa-Rocha et al. 2014; Riaz & Chopra 2018).

Shafiee et al. (2021) uvádí, že přípravek *Hibiscus Sabdariffa* by mohl účinně snížit hladiny krevního tlaku ve srovnání s jinými bylinnými čaji a byl stejně účinný ve zmírňování krevního tlaku jako léky na hypertenzi. U systolického krevního tlaku byl tento účinek závislý na dávce, kdy při dávce větší jak 2 g bylo pozorováno větší snížení v porovnání s dávkou ≤ 2 g. Výsledky lze srovnat s dietním směrem DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), který vznikl za účelem prevence a snížení hypertenze. Dieta zahrnuje konzumaci ovoce, zeleniny, méně nasycených tuků a cholesterolu v kombinaci s větším množstvím draslíku, vápníku a vlákniny v potravě oproti typické „západní“ stravě (Matthew P 2016). Klinická studie prováděna s 2561 účastníky, kteří dodržovali DASH, došlo ke snížení SBP o 6,74 mmHg a DBP o 3,54 mmHg. Ovšem oproti DASH dietě, která by mohla být pro některé pacienty těžko dlouhodobě udržitelná, by přidavek *Hibiscus Sabdariffa* do každého jídla mohl být snadnějším řešením (Shafiee et al. 2021).

Dalším z možných přírodních léků by mohly být biologicky aktivní látky obsažené v *Allium Sativum* (česnek), který je používán v různých zemích jak do pokrmů, tak jako léčivá látka. Může se používat při léčbě několika onemocnění včetně kardiovaskulárních chorob, hyperlipidemie, diabetu nebo hypertenze (Anwar & Younus 2017). *Allium Sativum* obsahuje organosírové sloučeniny jako je alicin a s-allyl cystein, které jsou považovány za hlavní

bioaktivní sloučeniny odpovědné za řízení krevního tlaku a dyslipidemie. Jak uvádí Chan et al. (2020) bylo prokázáno, že tyto sloučeniny inhibují transkripční faktor NF- κ B a angiotenzin konvertující enzym a současně zvyšují tvorbu vazodilatačních sloučenin sirovodíku a oxidu dusnatého, což jsou mechanismy, kterými bylina snižuje krevní tlak a oxidační stres. Taktéž studie Keihanian et al. (2021) prokázala, že *Allium Sativum* může významně inhibovat renin-angiotenzinový systém, což může být užitečné při snižování renovaskulární hypertenze.

3.4.2 Nádorová onemocnění

Nádorové onemocnění je po kardiovaskulárních onemocnění považována celosvětově za druhou nejčastější příčinu úmrtí. Nádorová onemocnění zahrnují nekontrolovaný růst buněk, které se může vyvinout v jakékoli tkáni. Základní proces různých typů nádorových onemocnění je podobný a začíná, když má buňka větší rychlost buněčného dělení oproti fyziologické buňce. Oxidační stres je silně spojen se zahájením nádorového onemocnění a má za následek poškození DNA, stabilitu genomu a proliferaci buněk (Ammar et al. 2020). Proto mají nyní velkou pozornost přírodní látky, díky svému potenciálu potlačovat nádorová onemocnění a snižovat riziko rozvoje konkrétních typů nádorového onemocnění pomocí snižujícího se oxidačního stresu.

Většina nádorových onemocnění se léčí především chirurgicky, chemoterapií, imunoterapií nebo jejich kombinacemi. Tyto způsoby léčby ovšem nemusí být zcela účinné a mohou být zodpovědné za několik nepříznivých účinků na zdravé buňky a na pohodu pacientů (fyzické obtíže). V posledních desetiletích roste výzkum nových přírodních látek s protinádorovými vlastnostmi, které by mohly být vhodnou alternativní a/nebo doplňkovou terapií při léčbě nádorových onemocnění (de la Fuente et al. 2022). Antioxidanty by mohly být jednou z přírodních látek vhodných pro terapii, jelikož mají chemopreventivní účinek a zlepšují účinnost chemoterapie. Faktory jako je typ antioxidantu, jeho biofarmaceutické vlastnosti a koncentrace v místě účinku jsou závislé na účinnosti exogenních antioxidantů při ochraně tkání před oxidačním stresem. Konkrétním antioxidantem by mohla být L-askorbová kyselina (AA) (Attia et al. 2020). Klinická studie uvedena v práci Oliveira Ferreira Da Mata et al. (2015) zmiňuje účinek AA, kdy při koncentracích 0,04 – 0,28 mM dochází ke snížení hladin C-reaktivního proteinu a prozánětlivých cytokinů u nádorových onemocnění slinivky břišní, prsou nebo ledvin. Neklinická studie Cha John et al. (2013) provedena na myších s rakovinou prsu s koncentrací AA 0,85 mM brání metastázám, růstu nádoru a sekreci zánětlivých cytokinů. Na fretkách s rakovinou plic má AA při koncentracích 1,2 mM vliv na ochranu před poškozením plic způsobeným vystavením cigaretovému kouři (Kim et al. 2012).

U resveratrolu v *in vitro* studiích byly taktéž zjištěny protinádorové účinky v různých buněčných liniích rakoviny prsu. Resveratrol má účinky například na potlačování buněčného růstu nebo na potlačení proliferace buněk (Sinha et al. 2016). Jeho význam zmínila i práce Khatoun et al. (2022), kde významně chemosenzibilizoval buňky lidského karcinomu prsu ošetřené docetaxelem. Resveratrol také snižuje fosforylaci NF- κ B, které regulují geny podílející se na metastázách v buněčných liniích karcinomu prostaty (Bennett et al. 2012).

Flavon 3-oly vyskytující se v čajích mají v rámci *in vitro* pokusů vykazují protinádorová aktivitu Yan et al. (2020). Epigalokatechin galát, potlačují hromadění ROS v organismu a dokážou urychlit programovanou buněčnou smrt blokováním syntézy DNA v nádorových buňkách. To vše se děje, aniž by docházelo k poškození normálních buněk. Nejen v čajích se

nacházejí polyfenoly s protinádorovou aktivitou, káva může být jejich další zdroj. Balzano et al. (2020), který testoval výtažky z kávové sedliny měla dobré výsledky u extraktů ze 100% Robusty z Guatemaly s hodnotami IC_{50} $61.2 \pm 3.5 \mu\text{g/mL}$. Robusta vykazovala dobrou antiproliferační aktivitu vůči buňkám lidského plicního karcinomu. Nejvyšší antiproliferační aktivitu ale vykazoval extrakt ze 100 % Arabiky z Portorika proti buňkám lidského karcinomu prostaty s hodnotou IC_{50} $40,0 \mu\text{g/ml}$.

Z přírodních látek protinádorovou aktivitu mají také rostliny z čeledi *Amaryllidaceae*, které jsou známy pro své alkaloidy, které se využívají ve farmakologii. Existuje celá řada typů alkaloidů, mezi nejznámější však patří lykorinový typ s který, vykazuje protinádorové účinky na celou řadu nádorů. Mezi takové patří i karcinom prostaty v podobě buněčné linie PC-3M, kdy při 24h expozici bylo dosaženo hodnot IC_{50} 2-5 μM vykazovaly inhibici růstu a metastáz. Podobně tak tomu bylo i u buněčné linie T47D, kdy po dobu 48 hodin měla hodnota IC_{50} $>2 \mu\text{M}$ vliv na zabránění invaze a metastáz při rakovině prsu. Další účinky lykorinu jsou znázorněny v tabulce 3 (Roy et al. 2018). Mimo to má lykorin vliv na kolorektální karcinom, kdy hodnota IC_{50} $0.99 \pm 0.08 \mu\text{M}$ je u buněčné linie Caco-2 respektive $1.2 \pm 0.0 \mu\text{M}$ na HT29 (Doskočil et al., 2015).

Tabulka 3: Protinádorový účinek lykorinu

Typ nádorového onemocnění	Testované buněčné linie	Čas (hodiny)	IC_{50} (μM)	Protinádorový účinek
leukemie	U937	48	< 5	apoptóza, zástava buněčného cyklu
nádorové onemocnění močového měchýře	T24	48	7, 5	apoptóza
hepatocelulární karcinom	HepG2	48	36,6	apoptóza, potlačování signalizace proteinkinázy B a autofagie

Upraveno podle Roy et al. (2018).

Mimo antioxidanty rostlinného původu mají protinádorovou aktivitu i anorganické nebo syntetické látky, mezi které patří i selen. Bennett et al. (2012) uvádí, že může snižovat proliferaci buněk v *in vitro* pokusech, podporovat zastavení buněčného cyklu a indukovat apoptózu v nádorových buňkách. Analýza údajů od 974 mužů z 1312 pacientů při dávce 200 mg selenu denně odhalila o 63 % nižší výskyt karcinomu prostaty ve srovnání s placebo skupinou. U nádorových buněk mléčné žlázy u myši, které byly vystaveny působení methylselenocysteinu v dávce 50 $\mu\text{mol/L}$, jak uvedla studie Ledesma Mark C et al. (2011), došlo k zastavení buněčného cyklu v S fázi s následnou apoptózou. Jiné pokusy na zvířecích modelech a buněčné kultuře ukázaly, že selen může buď inhibovat proces karcinogeneze, nebo působit jako protinádorový prostředek (Bennett et al. 2012).

Benfotiamin je syntetickou látkou, která je derivátem vitamínu B1. Působí opět protinádorovým účinkem, a to vyvoláním paraptózy. Paraptózu indikuje prostřednictvím aktivace proteinu signální transdukce. Působení benfotiaminu může vést k zástavě G1 fáze buněčného cyklu u leukemických buněk. Benfotiamin je tak schopen inhibovat růst leukemických buněk prostřednictvím zástavy buněčného cyklu a paraptózy (Wang et al. 2019).

3.4.3 Neurodegenerativní onemocnění

Všechna neurodegenerativní onemocnění (ND) lze charakterizovat společným znakem, a tím je ztráta neuronální struktury a neurologická dysfunkce v nervovém systému, ty pak ovlivňují paměťové a motorické funkce člověka (Ou et al. 2021; Angelova 2021). Výsledkem neurodegenerativních procesů je pak postupné zhoršování funkce a struktury centrálního nervového systému nebo periferního nervového systému, a to jak u Alzheimerovy choroby (AD), Parkinsonovy choroby (PD), Huntingtonovy choroby (HD), tak u dalších onemocnění (Ou et al. 2021). Postupná neuronální smrt v mozku, která je spojována s ND, vyvolává různé symptomy podle místa výskytu zranitelných neuronů. U AD dochází k akumulaci amyloidu- β , což vede k poruchám paměti a učení. Ztráta dopaminergních neuronů v substantia nigra, která vede motorickým příznakům, jako je například klidový třes, je charakteristická pro PD (Arbo et al. 2022).

Díky patologickým charakteristikám lze pak neurodegenerativní onemocnění rozdělit do dvou skupin, a to na akutní a chronická. Do akutních onemocnění lze zařadit mozkovou ischemii, poranění mozku a epilepsii, do chronických onemocnění lze zařadit Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu chorobu a psychiatrické poruchy (Ou et al. 2021).

Příznaky typické pro ND (zhoršené schopnosti učení, poruchy kognitivních schopností, poškození paměti a motorických schopností) jsou následky stresových faktorů, kterým byl organismus vystaven v důsledku environmentálního stresu (těžké kovy, pesticidy) (Devi et al. 2021). Přírodní antioxidanty, které lze použít ke snížení neurozánětu u různých typů neurodegenerativních onemocnění jsou zejména flavonoidy. Mezi nejstudovanější patří kvercetin, rutin, hesperidin nebo antokyany (Khan et al. 2020). **Kvercetin** je schopen snížit neurozánět vyvolaný neurotoxinem MPP⁺ (1-metyl-4-fenylpyridinium) způsobující PD v koncentraci 0,1 mM. Podle Devi et al. (2021) má kvercetin ochrannou funkci před oxidačním stresem a zvyšuje aktivitu ATPázy, SOD, GPx a deplete dopaminu u myši léčených MPT (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin). Další studie Maher (2019) popisuje účinky kvercetinu, buď po perorálním podání v dávce 25 mg/kg/den nebo po intraperitoneální injekci v dávce 25 mg/kg každé dva dny u léčených myši, kdy po podání dávek došlo ke snížení kognitivních poruch. U **hesperidinu** došlo při dávce 100-200 mg/kg u myších samců k inhibici smrti neuronálních buněk snížením nadměrné exprese zánětlivých markerů jako je COX-2 (cyklooxygenáza) nebo iNOS (indukovatelná syntáza oxidu dusnatého) (Spagnuolo et al. 2018). **Antokyany** jsou obsaženy v několika druzích ovoce a zeleniny jako jsou lesní plody, třešně, hrozny, červené zelí a lilek vejcoplodý (Suresh et al. 2022). Studie provedena u seniorů ve věku 70 let a starších s mírnou až středně těžkou demencí přišla s výsledky, že denní konzumace 200 ml třešňové šťávy bohaté na antokyany (69 mg antokyanů na 100 g šťávy dle HPLC) po dobu 12 týdnů má pozitivní vliv na kognitivní funkce u seniorů trpících AD (Kent et al. 2017).

K léčbě poruch paměti se již tradičně po staletí používají některé rostliny, jednou z nich je *Glaucium corniculatum* (rohatec růžkatý), patřící do čeledi *Papaveraceae*. Čeleď *Papaveraceae* je schopna syntetizovat farmakologicky aktivní flavonoidy, které mají protizánětlivé a neuroprotektivní účinky. Jak bylo zmíněno výše do flavonoidů lze zařadit i rutin, který je v této čeledi hojně zastoupen (Koçancı & Aslim 2017). Studie provedena Koçancı & Aslim (2017) zkoumala schopnost rutinu chránit buňky před neurozánětem

a neurodegradací metodou HPLC. Výsledky ukázaly, že výtažky z *Glaucium corniculatum* poskytují protizánětlivý a neuroprotektivní účinek díky modulaci protizánětlivých cytokinů. *Glaucium corniculatum* by tak mohl být alternativním prostředkem léčby a prevence zánětlivých a neurodegenerativních onemocnění.

Dalším léčivem ND by mohly být lipofilní antioxidanty. Jsou to sloučeniny, které mohou zabránit poškození buněčných membrán volnými radikály pomocí likvidace peroxylových radikálů, a tím zabránit oxidaci lipidů, proteinů a DNA. Mezi lipofilní antioxidanty můžeme zařadit vitamin A, vitamin E, karotenoidy, koenzym Q10, DHA (dokosahexaenová kyselina) a EPA (eikosapentaenová kyselina). Účinky vybraných látek na ND jsou znázorněny v tabulce 4 (Chang et al. 2018). Z karotenoidů by účinným léčivem mohl být astaxanthin. Úřadem pro potraviny a léčiva v USA byl dokonce v roce 1999 schválen jako nutraceutikum a doplněk stravy. Astaxanthin je schopen snižovat expresi zánětlivých mediátorů jako je TNF- α také snižuje produkci oxidu dusnatého. Při způsobené AD na potkaním modelu podáváním amyloidu – β , byl astaxanthin po dobu 28 dnů použit v dávkách 0,5 a 1 mg/kg. Podávání této dávky mělo pozitivní účinky na chování potkanů a neuroprotektivní a anti-amyloidogenní účinek v hipokampu, což vedlo k prokázání preventivních účinků astaxanthinu (Fumia et al. 2021).

Tabulka 4: Vybrané lipofilní antioxidanty a jejich účinek na ND

onemocnění	počet pacientů	délka pozorování	denní dávka	účinek
		vitamin E		
AD	169	2 roky	2000 IU	prospěšný
AD	280	2,5 roku	2000 IU	prospěšný
HD	73	1 rok	3000 IU	prospěšný
		koenzym Q10		
PD	28	4 týdny	360 mg	prospěšný
PD	80	16 měsíců	300 - 1200 mg	prospěšný ^a
HD	609	5 let	2400 mg	žádný
		EPA		
HD	83	1 rok	2 g	prospěšný
HD	184	6 měsíců	2 g	žádný

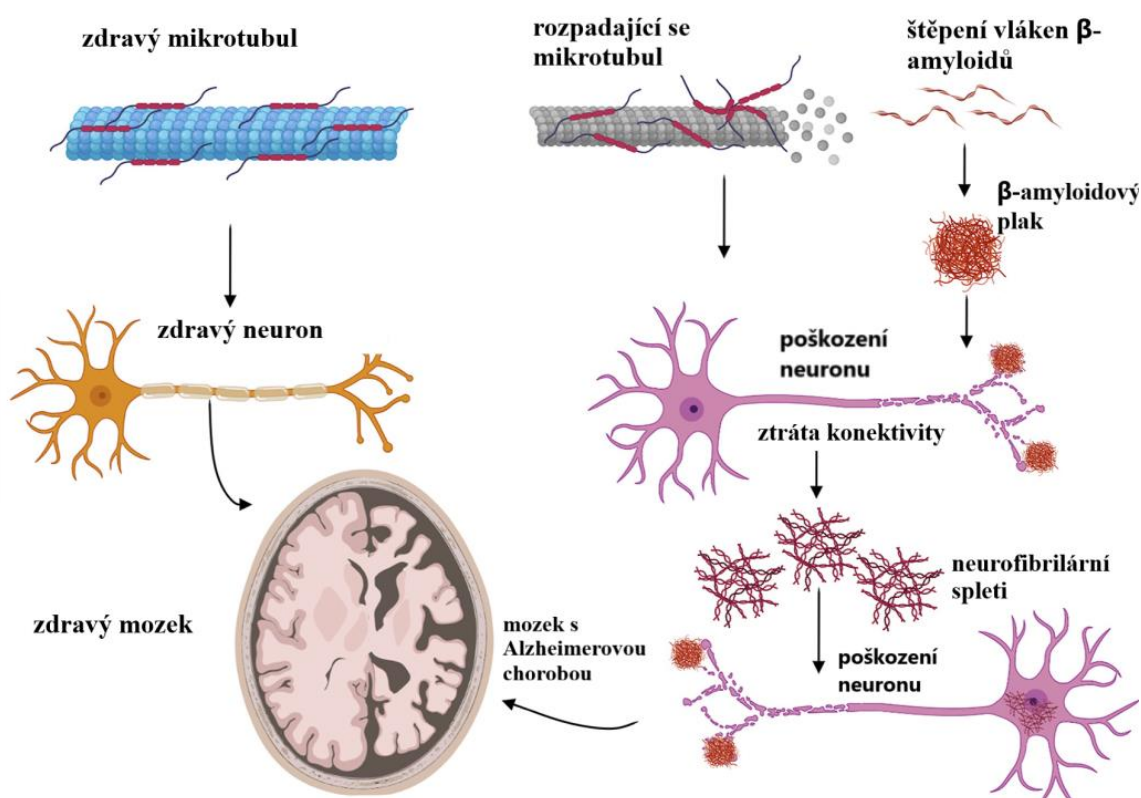
AD – Alzheimerova choroba; HD – Huntingtonova choroba; PD – Parkinsonova choroba; EPA – kyselina eikosapentaenová; a – u skupiny s dávkou 1200 mg. Upraveno dle Chang et al. (2018).

Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (AD) je charakterizována progresivní ztrátou paměti a je jednou z nejčastějších forem patologické neurodegenerace. Po 65. roku života dochází ke zvyšování incidence a očekává se, že v následujících letech dojde k nárůstu pacientů s AD (Peña-Bautista et al. 2019). AD je hlavní formou demence u starších lidí a jedná se o nevratné onemocnění. Můžeme rozlišovat dvě formy onemocnění. První z nich je familiární AD, která se objevuje v dřívějším věku, tedy ve věku méně než 65 let a postihuje 5 % všech případů. Se syntézou peptidu β -amyloidu souvisí specifická genová mutace v genech prekurzoru proteinu amyloidu a presenilinu, která je úzce spojena právě s familiární AD. Druhá forma AD je takzvaná sporadická a tvoří 95 % všech případů. Sporadická AD není způsobena přesnými mutacemi

a není přesně jasné jaká je její etiologie, nejpravděpodobněji ovšem bude multifaktoriální (Chin-Chan et al. 2015).

Z hlediska patofyziologie je AD popisována dvěma histologickými změnami v mozku (Peña-Bautista et al. 2019). První změnou je hromadění peptidu β -amyloidu a druhou změnou v mozku je hyperfosforylace tau proteinu (τ -protein) v neuronech, kdy u obou dochází k jejich akumulaci jako plaků a spleť v CNS (Goshtasbi et al. 2022). K hromadění β -amyloidu dochází v hipokampu, amygdale a okolní mozkové kůře, kdy všechny tyto části hrají roli při formování paměti. Tau proteiny jsou zase důležité při tvorbě a stabilizaci mikrotubulů, také zajišťují funkčnost dráh pro vnitrobuněčný transport. Při narušení cytoskeletu dochází k dysfunkci synaptické transmise a neuronální smrti. K narušení cytoskeletu dochází, když je τ -protein hyperfosforylován a ztrácí svou aktivitu (Baptista et al. 2014; Wilkins et al. 2021). Na obrázku 4 lze vidět porovnání zdravého mozku a mozku s AD.



Obr. 4: Porovnání zdravého mozku a mozku s AD. Na pravé straně jsou znázorněny dvě hlavní změny v mozku AD. První je hyperfosforylace proteinu tau, která vyvolává rozpad mikrotubulů. Druhou změnou je sedimentace plaků obsahující amyloid- β . K narušení neuronální komunikace a neurodegeneraci vedou obě tyto změny. Upraveno dle da Rosa et al. (2021).

Na prevenci vzniku nebo zpomalení progresu neurodegenerativních onemocnění souvisejících s věkem by mohly mít vliv flavonoidy, které vykazují neuroprotektivní potenciál. Flavonoidy jsou schopny interagovat s buněčnými a molekulárními složkami mozku odpovědnými za paměť. Schopny jsou také chránit zranitelné neurony, posilovat stávající neuronální funkce, stimulovat neuronální regeneraci a indukovat neurogenezi (Baptista et al. 2014). Studie Meng et al. (2022) zmiňuje účinky flavonoidů z hnědé mořské řasy *Ascophyllum nodosum*. Bioaktivní látky této řasy jsou zejména fukoidany (polysacharidy obsahující fukózu), alginová kyselina, mannitol a laminarin. Ke zkoumání neuroprotektivních účinků flavonoidů v

Ascophyllum nodosum byla použita *Drosophila*, která sdílí 50 % genovou homologii s lidmi a díky krátkému životnímu cyklu a generační době, lze pozorovat dlouhodobý účinek léků ve zrychleném časovém období. *Drosophila* má velmi organizovaný nervový systém a může být použit pro studium neurodegenerativních onemocnění. Výsledky studie zjistily, že dávka 2 mg/ml extraktu *Ascophyllum nodosum* měla silný vliv na buněčnou apoptózu, životaschopnost, dlouhověkost a mitochondriální dysfunkci. Extrakt měl také vliv na prevenci neurotoxicity indukované amyloidem- β *in vivo* Chauhan et al. (2022).

Jako další potenciální léčivý přípravek nebo doplněk stravy vhodný ke zmírnění nebo léčení AD uvádí studie Hadrich et al. (2022) výtažky z listů olivovníku. Hlavní flavonoidy z extraktu byly luteolin, apigenin a hydroxytyrosol. Luteolin byl schopen u potkanů s AD v dávkách 10 a 20 mg/kg zlepšit prostorové učení a poruchu paměti. U starších myši také docházelo k snížení zánětu v hipokampu díky suplementaci luteolinem. Účinky apigeninu zmiňuje Münch et al. (2015) v práci, která testovala jeho neuroprotektivní účinky na modelech myši s AD. Tyto myši byli po dobu 3 měsíců perorálně léčeny apigeninem v dávce 40 mg/kg. Po léčbě došlo ke zlepšení paměťových nedostatků a snížení fibrilárních amyloidních plaků spolu se snížením koncentrací nerozpustného amyloidu- β . U myši léčených apigeninem byla také pozorována zvýšená aktivita SOD a GPx. Třetím hlavním flavonoidem získaným výtažkem z listů olivovníku je hydroxytyrosol, který v dávkách 50 mg/kg po dobu 8 týdnů na myším modelu zlepšil kognitivní funkce, snížil počet plaků β -amyloidů v mozkové kůře a snížil expresi astrocytární zánětlivé odpovědi (Chen et al. 2021).

Na snížení agregátů β -amyloidů má vliv i vinpocetin. Vinpocetin je syntetický derivát alkaloidu vinkaminu, který byl extrahovaný z rostliny *Vinca minor* (barvínek menší). Je používán v mnoha asijských i evropských zemích k prevenci a léčbě cévní mozkové příhody, senilní demence, ale i poruch paměti (Zhang et al. 2018). Studie Ali et al. (2022) se zabývala účinky vinpocetinu na AD. Studie uvedla pokus, který byl prováděn na potkanech, u kterých byla indukována AD použitím $AlCl_3$. Podávání $AlCl_3$ po dobu čtyř týdnů v dávkách 100 mg/kg denně zvýšilo hladinu oxidačního stresu, které vyvolalo neurodegenerační proces. Jako dalšími ukazateli neurodegenerace byla pozorována i akumulace β -amyloidů a zvýšené hladiny ACHE (ukazatel ztráty cholinergních neuronů v mozku). Potkani byli rozděleni do 4 skupin, první skupině byl podáván $AlCl_3$ jak je uvedeno výše. Druhé skupině byl perorálně podáván vinpocetin (VIN) (20 mg/kg) v kombinaci s podáváním nitrobřišní injekce EGCG (epigalokatechin-3-galát) (10 mg/kg). Třetí skupině byl opět podáván perorálně vinpocetin (20 mg/kg), ale v kombinaci s CoQ10 (koenzym Q10) (200 mg/kg). Poslední čtvrté skupině byl podáván perorálně vinpocetin (20 mg/kg) v kombinaci s perorálním podáváním VE (vitamin E) (100 mg/kg) & Se (selen) (1 mg/kg). Výsledky ukázaly, že skupiny, u kterých probíhalo souběžné podávání VIN s EGCG, CoQ10 a VE&SE měly významně sníženou agregaci β -amyloidů ve srovnání se skupinou, u které byla indukována AD a to o 75,5 %, 68,6 % a 69,6 %.

Pozitivní účinek na kognitivní funkce spojené s AD uvedla i studie Khalil et al. (2020), která testovala 42 potkanů, u kterých byla vyvolána AD chloridem hlinitým jako tomu bylo ve výše zmíněné studii. Potkanům byla podávána mléčná výživa (5 ml/kg potkana) obohacená o panenský kokosový olej (200 mg/potkan/den), který má celkový obsah fenolových sloučenin 49,82 mg eq./kg oleje a jeho antioxidační aktivita je vyjádřena jako DPPH (IC_{50}) 53,71 μ g/ml. Fenolové sloučeniny panenského olivového oleje přispívají k neuroprotektivním vlastnostem

proti AD prostřednictvím inhibice oxidačního stresu. Podávání mléčné výživy spolu s panenským kokosovým olejem také vedla k retenci paměti a pohybu.

Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba (HD) je další z neurodegenerativních onemocnění. HD je autozomálně dědičné onemocnění, které způsobuje motorické, kognitivní a psychiatrické příznaky. Nejčastěji se onemocnění projevuje ve věku od 30 do 50 let a můžeme rozlišovat 3 fáze nemoci. V první fázi se u lidí nevyskytují žádné příznaky, v druhé fázi lidé stále nepocítují žádné příznaky, ovšem při vyšetření mohou být zjištěny menší motorické, psychiatrické a kognitivní příznaky. Ve třetí fázi už jsou jasně přítomny příznaky, a to jak motorické, tak psychiatrické a kognitivní (van der Zwaan et al. 2022).

U lidí s HD diagnózou se vyskytuje opakovaná sekvence DNA, a to konkrétně cytosin-adenin-guanin (CAG), ta způsobuje tvorbu abnormálního proteinu zvaného Huntingtin (Htt), který se poté může shlukovat v neuronových buňkách a může docházet až k apoptóze buněk. Huntingtin se u většiny lidí nachází na 4. chromozomu a má tripletovou sekvenci CAG, která se v normálním případě opakuje 10-35× za sebou. Pacienti s Huntingtonovým onemocněním mají opakování tripletové sekvence větší jak 40× za sebou. Shlukování mutovaného genu vede symptomům jako jsou abnormální pohyby, kognitivní poruchy nebo změny chování a změny nálad. Bylo sledováno, že 50 % pacientů s Huntingtonovou chorobou může mutovaný gen předat další generaci (Gupta et al. 2021).

Díky oxidačnímu stresu, který je kritickým faktorem v patofyziologii HD, jsou antioxidační doplňky běžně používány pro snížení progresu HD. Některé vitamíny mají účinky u řady neurodegenerativních poruch, včetně HD (Singh et al. 2022). Neuroprotektivní účinek vitamínu D při jeho vysoké suplementaci na myších modelech, u kterých byla indukována HD 3-nitropropionovou kyselinou (3-NP) v dávce 75 mg/kg. Vysoká suplementace vitamínu D skutečně vykazuje neuroprotektivní účinky, a to zejména u motorické koordinace, pohyblivosti a paměti. Došlo také ke zvýšení hladin neurotrofických faktorů (Manjari et al. 2021).

Rostlinný extrakt z květu *Calendula officinalis* je dalším možným léčivem v HD. Po dobu sedmi dnů byl podáván potkanům Wistar extrakt v dávce 100 a 200 mg/kg. Na konci studie byla zaznamenána zmírněná neurotoxicita tím, že došlo k zabránění změnám chování a ztrátě striatálních neuronů v důsledku jejich antioxidačních a protizánětlivých účinků (Dey & De 2015).

Extrahované polyfenoly pocházející ze semen hroznů byly ve studii Bakir et al. (2020) posuzovány z hlediska schopnosti potlačit HD. 100 mg/kg extrahovaných polyfenolů bylo denně podáváno myšimu modelu R6/2 s HD. Při podávání této dávky došlo k potlačení úpadku motorických dovedností a k prodloužení životnosti myši R6/2. Při orálním podávání 25 mg/kg kvercetinů sondou po dobu 21 dnů. Došlo u myši k zabránění mitochondriálních dysfunkcí, oxidačnímu stresu a motorickým deficitům. Translokace mutantního Htt do jádra a poruchy transkripce mají totiž vliv na mitochondriální funkce jako je elektronový transportní řetězec a ROS. Kvercetin by se tak mohl podílet na léčbě HD a dalších neurodegenerativních onemocněních, při nichž jsou narušené mitochondriální funkce Sandhir & Mehrotra (2013).

Mezi flavonoidy se řadí i rutin, který ve studii *in vivo* v dávce 120 μM prokázal snížení agregátů polyglutaminových proteinů ve svalech a došlo také k prodloužení životnosti u myších modelů (Semwal et al. 2021). O účincích rutinu se taktéž zmiňuje práce Enogieru et al. (2018),

ve které došlo k významnému snížení oxidace bílkovin a došlo ke zlepšení endogenního antioxidačního obranného systému, a to v dávkách 25 mg/kg a 50 mg/kg u potkanů s HD indukované 3-NP. Rutin dále zlepšil změny chování vyvolané 3-NP a obnovil činnost mitochondriálních komplexních enzymů (I, II, IV a V) ve srovnání se skupinou indukovanou 3-NP. Účinky dalších vybraných látek z rostlin na HD jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Aktivní látky z rostlin a jejich účinek na HD.

Rostlina	Aktivní látky	Účinek
<i>Bacopa monnieri</i>	bakopasid, brahmin	významné snížení oxidačních markerů, zvýšená aktivita antioxidačních enzymů
<i>Withania somnifera</i>	withaferin A, tropin, isopelletierin	zvýšení hladiny SOD a askorbové kyseliny, snížení peroxidace lipidů, zlepšení kognitivních funkcí
Ginkgo biloba	ginkolid, bilobalid, kvercetin, kaemferol, amentoflavon	zlepšení neurobehaviorálních deficitů
Curcuma longa	Demethoxykurkumin, bis-desmethoxykurkumin	snížení aktivity sukcinátdehydrogenázy

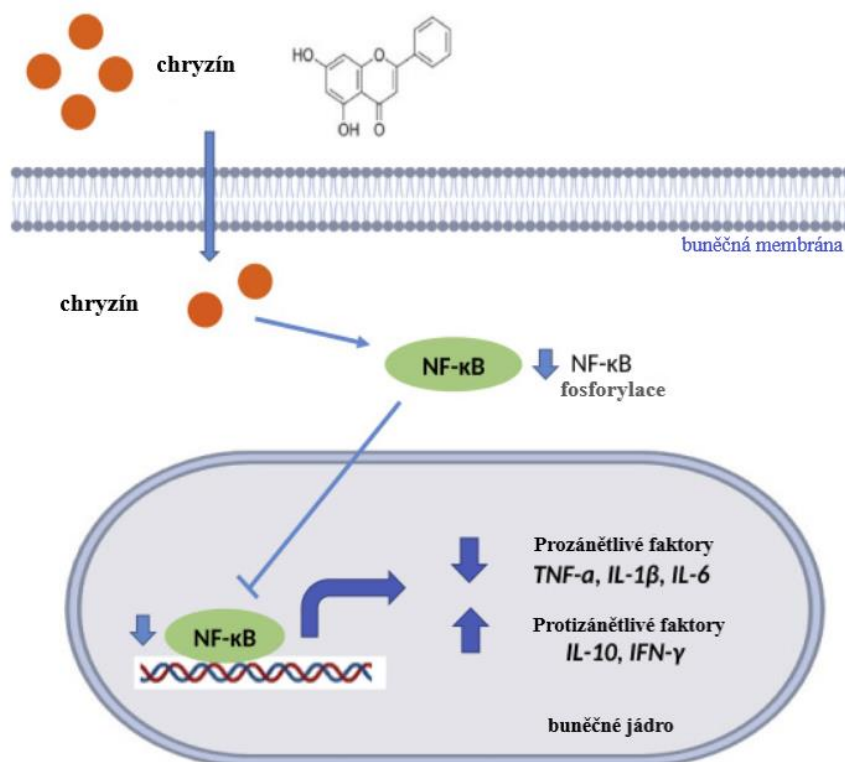
SOD – superoxiddismutáza; upraveno dle Singh et al. (2022)

Parkinsonova choroba

Parkinsonova nemoc (PD) je chronické neurodegenerativní onemocnění, u kterého je incidence 4,5-19,0 na 100 000 obyvatel za rok. PD vzniká v důsledku odumírání nervových buněk takzvaných dopaminergních neuronů ve středním mozku v části zvané *substantia nigra*. Dopaminergní neurony produkují dopamin, který funguje jako neurotransmiter zajišťující přenos signálů mezi nervovými buňkami. Při nefunkčnosti těchto neuronů dochází ke zvýšené funkci mikroglií, což může vést ke zvýšené tvorbě ROS a prozánětlivých cytokinů. Hromadění tak může způsobit poškození tkání a záněty v organismu. U pacientů s Parkinsonovou chorobou byla zjištěna v *substantia nigra* velmi nízká hladina glutathionu, který je významným antioxidantem a regulátorem redoxních reakcí v mozku (Abdul-Latif et al. 2021).

Léčba PD je založena především na substituční strategii dopaminu, k léčbě se používá především levodopa (L-DOPA). L-DOPA je exogenním prekurzorem dopaminu, ovšem u pokročilých stádií nemoci je tento lék nedostatečný. To hlavně z důvodu, že substituční dopaminové terapie nemohou blokovat progresi onemocnění a poskytují pouze dočasnou úlevu od časných příznaků (Bakir et al. 2020). L-DOPA se nejčastěji získává chemickou syntézou, ale můžeme ho nalézt i v menším množství v některých rostlinách jako jsou například sametové fazole (*Mucuna pruriens*) (Breitel et al. 2021). Díky obsahu taninů v listech a semenech má *Mucuna pruriens* také antioxidační účinky. IC₅₀ pomocí testu DPPH z extraktu semen byla stanovena jako 10,75 – 0,04 mg/ml (Iamsaard et al. 2020). Účinek *Mucuna pruriens* potvrdila i studie XY, která prováděla 16týdenní testy u lidí s pokročilou PD. Denní příjem *Mucuna pruriens* (ve formě prášku získaného z pražených semen) jako jediného zdroje levodopy byl srovnatelný s levodopou uváděnou na trh v primárních a sekundárních měřících účinnosti (Cilia et al. 2018). Flavonoid nobiletin, který se nachází v citrusových plodech je dalším z bioaktivních látek, které se podílejí na léčení PD. V dávce 25 a 50 mg/kg u myši léčených MPTP (N-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) nobiletin zachránil motorickou a kognitivní

dysfunkci zvýšením uvolňování dopaminu ve striatu (Jung & Kim 2018). V patofyziologii PD se značně vyskytuje i neurozáněť a transkripční faktor NF- κ B představuje hlavní mediátor prostřednictvím svých navazujících signálních drah. Chryzín je flavonoidem, který dokáže neurozáněť regulovat. Vyskytuje se v různých druzích ovoce a zeleniny, včetně modrých mučenek, *Scutellaria baicalensis*, včelím propolisu (28 g/l) a medovicovém medu (0,10 mg/kg). Chryzín svými imunoregulační vlastnosti působí jako antagonist NF- κ B a agonista PPAR- γ . Schopen je také snižovat regulaci prozánětlivých cytokinů jako je TNF- α , IL-1 β nebo IL-6 a zvyšovat protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-10. Jeho působení je znázorněno na obrázku 5 (Angelopoulou et al. 2020).

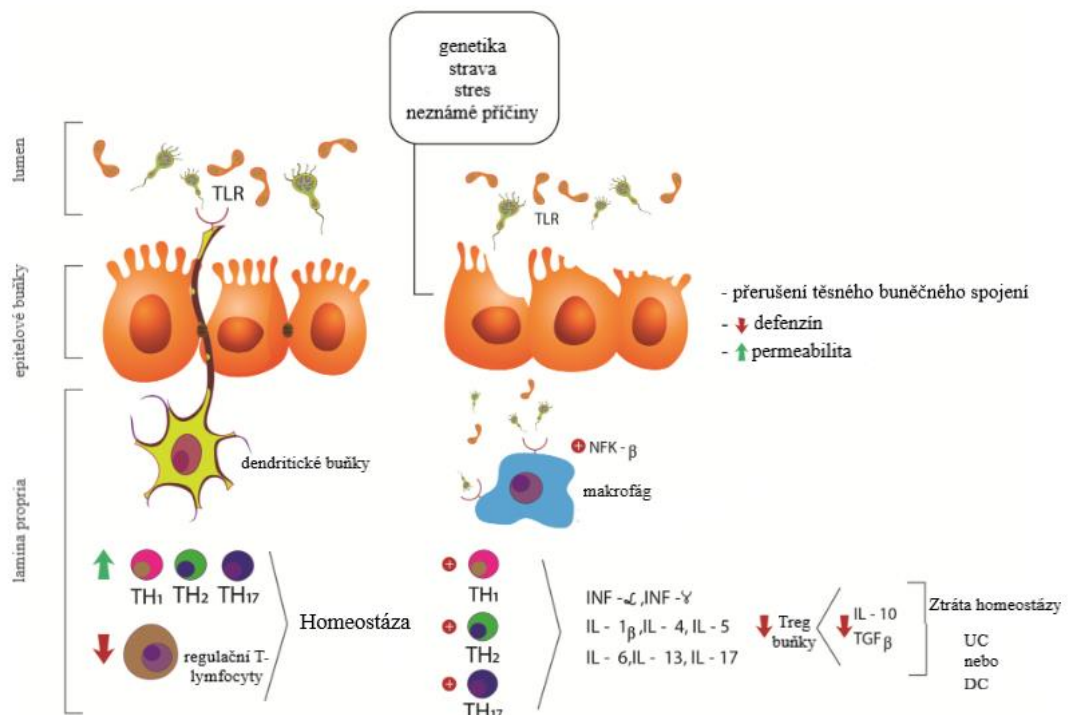


Obr. 5: Signalizační dráhy zprostředkovávající protizánětlivé účinky chryzínu u PD. NF- κ B – nukleární faktor kappa B; upraveno dle Angelopoulou et al. (2020).

PD je spojena i s příznaky jako jsou poruchy spánku, deprese, úzkost, změny hmotnosti, zácpa nebo autonomní selhání. Na oddálení progresu neurodegenerace v PD a snížení příznaků se může podílet i *Origanum majorana*. Ten byl ve formě čaje připraveného infuzí 5 g sušených listů podáván pacientům po dobu 30 dnů. Výsledky prokázaly zlepšení příznaků jako je snížení nespavosti a depresivních příznaků (Chahra et al. 2021).

3.4.4 Zánětlivá onemocnění

Zánět lze označit jako součást obranného mechanismu organismu proti škodlivým podnětům (patogeny, poškozené buňky) (Truong & Jeong 2022). Mezi dvě nejčastější onemocnění lze zařadit ulcerózní kolitidu (UC) a Crohnovu chorobu (CD), jsou to chronické a relabující zánětlivé poruchy trávicího traktu (Pan et al. 2022). Patofyziologie UC a DC není zcela jasná, vliv mohou mít jak genetické, tak například environmentální faktory (viz. obr. 6) (Cassio et al. 2020). Dle Armuzzi et al. (2022) je v současné době prevalence IBD v západním světě téměř 0,5 %. K nástupu onemocnění nejčastěji dochází ve druhé až čtvrté dekádě života, ovšem u UC to může být až ve věkové skupině 60–79 let. Podle věkově stratifikované metaanalýzy mají ženy po 25 letech o 16 až 47 % vyšší riziko CD než muži. CD i UC jsou multifaktoriální poruchy charakterizované průjemem, bolestmi břicha, úbytkem hmotnosti a krvácením z konečníku. Onemocnění vyžaduje dlouhodobou léčbu a je úzce spjato s kolorektálním karcinomem (Truong & Jeong 2022). Rozdíl mezi CD a UC je hlavně v oblasti postižení zánětem. CD může ovlivnit jakoukoli oblast trávicího traktu, od úst až po konečník, ačkoli ileum je nejvíce postižená část. Oproti tomu UC primárně postihuje tlusté střevo a konečník. Příčina těchto onemocnění není zcela jasná, ale nejspíše je ovlivněna několika faktory jako je porucha imunitního systému, genetická predispozice a faktory životního stylu (Salaritabar et al. 2017).



Obr. 6: Patofyziologické hledisko UC a DC. Na narušení těsných buněčných spojení a zvýšení permeability, což vede k abnormální imunitní reakci, mohou mít vliv faktory genetické nebo environmentální. Důsledkem je nevyvážená stimulace TLR a NFκ-β, což vede k nadměrné expresi prozánětlivých biomarkerů (IL-1β, IL-4-6, IL-17, TNF-α a INF) a snížené expresi IL-10 a TGF-β. TLR – Toll-like receptor; INF-γ – interferon-γ; NFκ-β – jaderný faktor kappa-beta; TNF-α – faktor nádorové nekrózy α; TH – T pomocná buňka; IL – interleukin; Treg buňky – regulační T-lymfocyty; UC – ulcerózní kolitida; CD – Crohnova choroba. Upraveno dle Cassio et al. (2020).

V dnešní době neexistuje žádný lék, který by vedl k vyléčení pacientů, ovšem suplementace antioxidanty vede ke zlepšení kvality života a dochází i ke snížení klinických a endoskopických symptomů. Antioxidant, který významně ovlivnil progresi onemocnění a zlepšil kvalitu života lidí s UC byl resveratrol, a to v dávkách 500 mg za den po dobu 6 týdnů (Shahinfar et al. 2021). Silnou antioxidační aktivitu má též hydroxytyrosol. Ten dokáže zvýšit endogenní obranný systém proti oxidačnímu stresu, aktivací buněčných signálních drah. Díky katecholové struktuře má hydroxytyrosol schopnost likvidovat peroxylové radikály a přerušit peroxidační řetězovou reakci (Elmaksoud et al. 2021). Hydroxytyrosol, která se nachází například v olivovém oleji, má také protizánětlivou aktivitu. Příznivé účinky zahrnují snížení exprese COX-2 a iNOS prostřednictvím signální dráhy NF-κB. NF-κB se podílí na kontrole aktivace různých prozánětlivých genů cytokinů, které mají zásadní roli v patogenezi UC. To bylo potvrzeno na myších modelech s denní suplementací 4 mg acetátu hydroxytyrosolu, který by tak mohl být základem pro rozvoj nové stravovací strategie pro prevenci UC (Sánchez-Fidalgo et al. 2015). Antioxidační a protizánětlivý účinek byl prokázán i u metanolového extraktu *Jasminum grandiflorum L. subsp. floribundum* (JTME), obsah fytochemikálií uveden v tabulce 6. Histopatologická studie prokázala normální vzhled tlustého střeva po orálním podání JTME. Po podání došlo k úspěšnému poklesu hladin NF-λB a TNF po indukci UC octovou kyselinou u potkanů. JTME mělo největší vliv na ochranu tlustého střeva při hodnotách 400 mg/kg. Oproti fyziologickým hodnotám (90% ochrana tlustého střeva) dosahovala dávka 400 mg/kg na hodnoty 64,97 %. Pro srovnání, při dávkách 100 mg/kg JTME byla ochrana tlustého střeva pouhých 38,78 % (El-Shiekh et al. 2021).

Tabulka 6: Celkový obsah fenolových látek, flavonoidů, sterolů a triterpenů v metanolovém extraktu *Jasminum grandiflorum subsp. floribundum*.

Analýza	Výsledky
Celkové fenolové látky	40.1 ± 6.09 μg GAE/mg extrakt
Celkové flavonoidy	183.02 ± 5.44 μg QE/mg extrakt
Celkové steroly	222.5 ± 2.5 μg BSE/mg extrakt
Celkové triterpeny	169.60 ± 5.91 μg UA/mg extrakt

GAE – ekvivalent galové kyseliny; QE – ekvivalent kvercetinu; BSE – ekvivalent β-sitosterolu; UA – ekvivalent ursolové kyseliny; upraveno dle El-Shiekh et al. (2021)

Efektivnost suplementace vitamínem D u lidí s UC jako další možnost podpůrné léčby byla zkoumána v práci Karimi et al. (2020). Ta přišla s výsledky, že suplementace vitamínem D 2000 IU/den zabraňuje systematickému zánětu a zároveň snižuje aktivitu onemocnění u pacientů s mírnou až středně těžkou UC. Zjistila se také částečná inhibice aktivace NF-κB, k jehož aktivaci dochází v průběhu choroby.

Účinky vitamínu D byly zkoumány i u 94 pacientů s CD ve fázi remise. Dávka 1200 IU vitamínu D3 byla pacientům podávána denně po dobu 12 měsíců. Po 12 měsících výsledky ukázaly, že výskyt relapsů u pacientů, kteří doplňovali vitamín D3, se snížil z 29 na 13 % (Kikut et al. 2021). Další látkou k léčbě CD by mohl být kurkumin, který pro své antioxidační účinky byl zmíněn již výše. Kurkumin má ovšem i protizánětlivé účinky, které byly zkoumány ve spojitosti s CD v práci Ali et al. (2012). Pěti pacientům s CD byl podáván třikrát denně kurkumin v dávce 360 mg po dobu 1 měsíce, následně byla dávka 360 mg podávána čtyřikrát denně po dobu dalších 2 měsíců. U 4 z 5 pacientů došlo ke zlepšení, o čemž svědčí snížený index aktivity Crohnovy choroby s průměrným snížením o 55 bodů. Protizánětlivý účinek

prokázala i elagová kyselina, která v dávkách 10 – 20 mg/kg snížila závažnost a zvětšování střevních poranění způsobených trinitrobenzensulfonovou kyselinou na potkaním modelu s CD. Podáváním elagové kyseliny došlo ke snížení infiltrace neutrofilů do střevního epitelu a snížení exprese prozánětlivých COX-2 a iNOS (Machado et al. 2021).

4 Závěr

Volné radikály mohou v organismu mají endogenní nebo exogenní původ. Oba způsoby vzniku volných radikálů poté při nadměrné produkci a souběžné nedostatečnosti antioxidačních enzymů nebo exogenních antioxidantů nezabrání vzniku oxidační stres. Oxidační stres v organismu může poškozovat proteiny, lipidy i nukleové kyseliny, jejichž poškození může být ve výsledku biomarkerem oxidačního poškození. Při oxidačním stresu dochází k ovlivnění buněčných signálních drah, které jsou běžným patologickým mechanismem pro onemocnění jako je neurodegenerativní onemocnění související s věkem nebo kardiovaskulární onemocnění. Na snížení oxidačního stresu a zároveň možnosti, jak předejít těmto onemocněním se podílejí antioxidanty.

Preventivní účinek u řady onemocnění mají vitaminy (především C, E), karotenoidy nebo fenolové sloučeniny jako je kvercetin, resveratrol nebo antokyany. Vysoký obsah fenolových sloučenin například obsahuje *Hibiscus Sabdariffa*, u kterého byly prokázány antihypertenzní účinky. Fenolovou sloučeninou schopnou potlačovat buněčný růst a proliferaci buněk je resveratrol, ten byl zkoumán například u karcinomu prsu a prostaty. Čaj spolu s kávou obsahující polyfenoly taktéž prokázaly protinádorovou aktivitu. Další látkou s protinádorovým účinkem je i selen, který na zvířecích modelech dokázal zastavit buněčný cyklus v S fázi s následnou apoptózou. Co se týče neurodegenerativních onemocnění nejčastěji zkoumanou látkou je kvercetin, který je schopen snížit neurozánět u pacientů s Parkinsonovou chorobou. U Alzheimerovy choroby jsou to například hydroxytyrosol nebo luteolin, které dokázaly zlepšit kognitivní funkce a poruchy paměti. Huntingtonova choroba je další z neurodegenerativních onemocnění, k jejíž léčbě by se podobně jako u Parkinsonovy choroby dal použít kvercetin. Spolu s ním se studie zmiňují i o účincích rutinu jako možností, jak zlepšit úroveň života pacientů s Huntingtonovou chorobou. A v neposlední řadě kurkumin nebo suplementace vitamínem D3 je jednou z možností, jak zmírnit příznaky zánětlivých onemocnění.

Z tohoto důvodu je důležité dbát na dostatečný příjem ovoce a zeleniny, které jsou zdroji antioxidantů v lidské stravě.

5 Literatura

- Abdul-Latif R, Stupans I, Allahham A, Adhikari B, Thrimawithana T. 2021. Natural antioxidants in the management of Parkinson's disease: Review of evidence from cell line and animal models. *Journal of Integrative Medicine* **19**:300–310. Elsevier.
- Abubakar M. G., Ukwuani A. N., Mande U. U. 2015. Antihypertensive activity of Hibiscus Sabdariffa aqueous calyx extract in Albino rats. *Sky Journal of Biochemistry Research* **4**:13–015. Available from <http://www.skyjournals.org/SJBR>.
- Adusumilli NC, Zhang D, Friedman JM, Friedman AJ. 2020. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide* **103**:4–8. Academic Press.
- Ahsan H, Hasan MY, Ahmad R. 2022. Role of free radicals in autoimmune diseases. *Translational Autoimmunity*:317–324. Academic Press.
- Al-Abbas NS, Shaer NA. 2021. Combination of coumarin and doxorubicin induces drug-resistant acute myeloid leukemia cell death. *Heliyon* **7**:e06255. Elsevier.
- Ali AA, Khalil MG, Abd El-latif DM, Okda T, Abdelaziz AI, Abu-Elfotuh karema, Kamal MM, Wahid A. 2022. The influence of vinpocetine alone or in combination with Epigallocatechin-3-gallate, Coenzyme COQ10, Vitamin E and Selenium as a potential neuroprotective combination against aluminium-induced Alzheimer's disease in Wistar Albino Rats. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **98**:104557. Elsevier.
- Ali T, Shakir F, Morton J. 2012, June. Curcumin and inflammatory bowel disease: Biological mechanisms and clinical implication.
- Al-Shehri SS. 2021. Reactive oxygen and nitrogen species and innate immune response. *Biochimie* **181**:52–64. Elsevier.
- Ammar HO, Shamma RN, Elbatanony RSE, Khater B. 2020. Antioxidants in Cancer Therapy: Recent Trends in Application of Nanotechnology for Enhanced Delivery. *Sci. Pharm* **88**. Available from www.mdpi.com/journal/scipharm.
- Angelopoulou E, Pyrgelis ES, Piperi C. 2020. Neuroprotective potential of chrysin in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *Neurochemistry International* **132**:104612. Pergamon.
- Angelova PR. 2021. Sources and triggers of oxidative damage in neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine* **173**:52–63. Pergamon.
- Anwar S, Younus H. 2017. Inhibitory effect of alliin from *Allium sativum* on the glycation of superoxide dismutase. *International Journal of Biological Macromolecules* **103**:182–193. Elsevier.

- Arbo BD, Schimith LE, Goulart dos Santos M, Hort MA. 2022. Repositioning and development of new treatments for neurodegenerative diseases: Focus on neuroinflammation. *European Journal of Pharmacology* **919**:174800. Elsevier.
- Armuzzi A et al. 2022. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review. *Digestive and Liver Disease* **54**:19–29. W.B. Saunders.
- Aseervatham GSB, Sivasudha T, Jeyadevi R, Arul Ananth D. 2013. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans--an overview.
- Ashraf Khan A, Gani A, Masoodi FA, Mushtaq U, Silotry Naik A. 2017. Structural, rheological, antioxidant, and functional properties of β -glucan extracted from edible mushrooms *Agaricus bisporus*, *Pleurotus ostreatus* and *Coprinus atramentarius*. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre* **11**:67–74. Elsevier Ltd.
- Attia M, Ahmed Essa E, Zaki RM, Elkordy AA. 2020. An Overview of the Antioxidant Effects of Ascorbic Acid and Alpha Lipoic Acid (in Liposomal Forms) as Adjuvant in Cancer Treatment DOI: 10.3390/antiox9050359. Available from www.mdpi.com/journal/antioxidants.
- Bakir S, Catalkaya G, Ceylan FD, Khan H, Guldiken B, Capanoglu E, Kamal MA. 2020a. Role of Dietary Antioxidants in Neurodegenerative Diseases: Where are We Standing? *Current Pharmaceutical Design* **26**:714–729. Bentham Science Publishers Ltd.
- Balasaheb Nimse S, Pal D. 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms DOI: 10.1039/c4ra13315c. Available from www.rsc.org/advances.
- Balzano M, Loizzo MR, Tundis R, Lucci P, Nunez O, Fiorini D, Giardinieri A, Frega NG, Pacetti D. 2020. Spent espresso coffee grounds as a source of anti-proliferative and antioxidant compounds. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* **59**:102254. Elsevier.
- Baptista FI, Henriques AG, Silva AMS, Wiltfang J, da Cruz E Silva OAB. 2014. Flavonoids as Therapeutic Compounds Targeting Key Proteins Involved in Alzheimer's Disease. *ACS Chem. Neurosci* **5**:92.
- Barteková M, Adameová A, Görbe A, Ferenczyová K, Pecháňová O, Lazou A, Dhalla NS, Ferdinandy P, Giricz Z. 2021. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radical Biology and Medicine* **169**:446–477. Pergamon.
- Beigh S, Rehman MU, Khan A, Patil BR, Makeen HA, Rasool S, Rashid S, Arafah A, Kamal MA. 2022. Therapeutic role of flavonoids in lung inflammatory disorders. *Phytomedicine Plus* **2**:100221. Elsevier.

- Bennett LL, Rojas S, Seefeldt T. 2012. Role of Antioxidants in the Prevention of Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Medicine* **4**:215–222. Elsevier.
- Bou-Teen D, Kaludercic N, Weissman D, Turan B, Maack C, di Lisa F, Ruiz-Meana M. 2021, May 1. Mitochondrial ROS and mitochondria-targeted antioxidants in the aged heart. Elsevier Inc.
- Brand MD. 2016. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radical Biology and Medicine* **100**:14–31. Pergamon.
- Breitel D, Brett P, Alseekh S, Fernie AR, Butelli E, Martin C. 2021. Metabolic engineering of tomato fruit enriched in L-DOPA. *Metabolic Engineering* **65**:185–196. Academic Press.
- Burov ON, Kletsii ME, Kurbatov S v., Lisovin A v., Fedik NS. 2022. Mechanisms of nitric oxide generation in living systems. *Nitric Oxide* **118**:1–16. Academic Press.
- Carlsen MH et al. 2010. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. Available from <http://www.nutritionj.com/content/9/1/3>.
- Cassio A et al. 2020. Molecular Sciences Cannabis and Canabidinoids on the Inflammatory Bowel Diseases: Going Beyond Misuse DOI: 10.3390/ijms21082940. Available from www.mdpi.com/journal/ijms.
- Cha John, Roomi Waheed M., Ivanov Vadim, Kalinovsky Tatiana, Niedzwiecki Aleksandra, Rath Matthias. 2013. Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice. *International Journal of Oncology* DOI: 10.3892/ijo.2012.1712.
- Chahra C, Anis H, Bissene D, Mejda S, Jihène M, Salma N, Manel N, Sana BA, Hedi K, Maha BF. 2021. The effect of Origanum majorana tea on motor and non-motor symptoms in patients with idiopathic Parkinson's disease: A randomized controlled pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders* **91**:23–27. Elsevier.
- Chan WJJ, McLachlan AJ, Luca EJ, Harnett JE. 2020. Garlic (*Allium sativum* L.) in the management of hypertension and dyslipidemia – A systematic review. *Journal of Herbal Medicine* **19**:100292. Elsevier.
- Chang KH, Cheng ML, Chiang MC, Chen CM. 2018. Lipophilic antioxidants in neurodegenerative diseases. *Clinica Chimica Acta* **485**:79–87. Elsevier.
- Chauhan BS, Kumar R, Kumar P, Kumar P, Sinha S, Mishra SK, Tiwari KN, Critchley AT, Prithiviraj B, Srikrishna S. 2022. Neuroprotective potential of flavonoid rich *Ascophyllum*

- nodosum (FRAN) fraction from the brown seaweed on an A β 42 induced Alzheimer's model of *Drosophila*. *Phytomedicine* **95**:153872. Urban & Fischer.
- Chen C, Ai Q di, Wei Y hui. 2021. Potential role of hydroxytyrosol in neuroprotection. *Journal of Functional Foods* **82**:104506. Elsevier.
- Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. 2015. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **9**. Frontiers Media S.A.
- Cilia R, Laguna J, Cassani E, Cereda E, Raspini B, Barichella M, Pezzoli G. 2018. Daily intake of *Mucuna pruriens* in advanced Parkinson's disease: A 16-week, noninferiority, randomized, crossover, pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders* **49**:60–66. Elsevier.
- da Rosa MM, de Aguiar Ferreira M, de Oliveira Lima CA, Santos Mendonça AC, Silva YM, Sharjeel M, de Melo Rego MJB, Pereira MC, da Rocha Pitta MG. 2021. Alzheimer's disease: Is there a role for galectins? *European Journal of Pharmacology* **909**:174437. Elsevier.
- Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. 2014. *Hibiscus sabdariffa* L. – A phytochemical and pharmacological review. *Food Chemistry* **165**:424–443. Elsevier.
- de la Fuente B, Berrada H, Barba FJ. 2022. Marine resources and cancer therapy: from current evidence to challenges for functional foods development. *Current Opinion in Food Science* **44**:100805. Elsevier.
- Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. 2022. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **209**:114477. Elsevier BV.
- Devi S, Kumar V, Singh SK, Dubey AK, Kim J-J. 2021. Flavonoids: Potential Candidates for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines* **9**. Available from <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/99>.
- Dey A, De JN. 2015. Neuroprotective therapeutics from botanicals and phytochemicals against Huntington's disease and related neurodegenerative disorders. *Journal of Herbal Medicine* **5**:1–19. Elsevier.
- di Meo S, Venditti P. 2020. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. Hindawi Limited.
- Elmaksoud HAA, Motawea MH, Desoky AA, Elharrif MG, Ibrahim A. 2021. Hydroxytyrosol alleviate intestinal inflammation, oxidative stress and apoptosis resulted in ulcerative colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **142**:112073. Elsevier Masson.

- El-Shiekh RA, Hussein D, Atta AH, Mounier SM, Mousa Shiekh MR, Abdel-Sattar E. 2021. Anti-inflammatory activity of *Jasminum grandiflorum* L. subsp. *floribundum* (Oleaceae) in inflammatory bowel disease and arthritis models. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **140**:111770. Elsevier Masson.
- Enogieru AB, Haylett W, Hiss DC, Bardien S, Ekpo OE. 2018. Rutin as a potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders. Hindawi Limited.
- Fang W, Jiang J, Su L, Shu T, Liu H, Lai S, Ghiladi RA, Wang J. 2021. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radical Biology and Medicine* **163**:153–162. Pergamon.
- Fleming E, Luo Y. 2021. Co-delivery of synergistic antioxidants from food sources for the prevention of oxidative stress. *Journal of Agriculture and Food Research* **3**:100107. Elsevier.
- Franzoni F, Scarfò G, Guidotti S, Fusi J, Asomov M, Pruneti C. 2021. Oxidative Stress and Cognitive Decline: The Neuroprotective Role of Natural Antioxidants. *Frontiers in Neuroscience* **15**:1294. Available from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2021.729757>.
- Fumia A, Cicero N, Gitto M, Nicosia N, Alesci A. 2021. Role of nutraceuticals on neurodegenerative diseases: neuroprotective and immunomodulant activity. Taylor and Francis Ltd.
- Georgieva E, Ivanova D, Zhelev Z, Bakalova R, Gulubova M, Aoki I. 2017, October 1. Mitochondrial dysfunction and redox imbalance as a diagnostic marker of “free radical diseases.” International Institute of Anticancer Research.
- González CM, Llorca E, Quiles A, Hernando I, Moraga G. 2022. An in vitro digestion study of tannins and antioxidant activity affected by drying “Rojo Brillante” persimmon. *LWT* **155**:112961. Academic Press.
- Goshtasbi H, Pakchin PS, Movafeghi A, Barar J, Castejon AM, Omidian H, Omidi Y. 2022. Impacts of oxidants and antioxidants on the emergence and progression of Alzheimer’s disease. *Neurochemistry International* **153**:105268. Pergamon. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018621003144> (accessed January 13, 2022).
- Gupta S et al. 2021. Demethyleneberberine: A possible treatment for Huntington’s disease. *Medical Hypotheses* **153**:110639. Churchill Livingstone.

- Hadrich F, Chamkha M, Sayadi S. 2022. Protective effect of olive leaves phenolic compounds against neurodegenerative disorders: Promising alternative for Alzheimer and Parkinson diseases modulation. *Food and Chemical Toxicology* **159**:112752. Pergamon.
- Hájková A, Barek J, Vyskočil V. 2017. Electrochemical DNA biosensor for detection of DNA damage induced by hydroxyl radicals. *Bioelectrochemistry* **116**:1–9. Elsevier.
- Hernández Santiago K, López –López AL, Sánchez-Muñoz F, Cortés Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A, Bonilla-Jaime H. 2021. Sleep deprivation induces oxidative stress in the liver and pancreas in young and aging rats. *Heliyon* **7**:e06466. Elsevier.
- Howell K, Bennett L, Xue L, Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. 2018. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Frontiers in Nutrition* | www.frontiersin.org **1**:87. Available from www.frontiersin.org.
- Hu K et al. 2020. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front. Physiol* **11**:694. Available from www.frontiersin.org.
- Iamsaard S et al. 2020. Evaluation of antioxidant capacity and reproductive toxicity of aqueous extract of Thai *Mucuna pruriens* seeds. *Journal of Integrative Medicine* **18**:265–273. Elsevier.
- Iskusnykh IY, Zakharova AA, Pathak D. 2022. molecules Review Glutathione in Brain Disorders and Aging DOI: 10.3390/molecules27010324. Available from <https://doi.org/10.3390/molecules27010324>.
- Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, Žarković K, Žarković N. 2021. Lipid peroxidation in brain tumors. *Neurochemistry International* **149**:105118. Pergamon.
- Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K. 2022. Oxidative stress and regeneration. *Free Radical Biology and Medicine* **181**:154–165. Pergamon. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584922000570> (accessed February 25, 2022).
- Jung UJ, Kim SR. 2018, May 1. Beneficial Effects of Flavonoids Against Parkinson’s Disease. Mary Ann Liebert Inc.
- Karimi S, Tabataba-vakili S, Ebrahimi-Daryani N, Yari Z, Karimi A, Hedayati M, Hekmatdoost A. 2020. Inflammatory biomarkers response to two dosages of vitamin D supplementation in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clinical Nutrition ESPEN* **36**:76–81. Elsevier.

- Keihanian F, Moohebaty M, Saeidinia A, Mohajeri SA, Madaeni S. 2021. Therapeutic effects of medicinal plants on isoproterenol-induced heart failure in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **134**:111101. Elsevier Masson.
- Kent K, Charlton K, Roodenrys S, Batterham · Marijka, Potter J, Traynor V, Gilbert H, Morgan O, Richards R. 2017. Consumption of anthocyanin-rich cherry juice for 12 weeks improves memory and cognition in older adults with mild-to-moderate dementia. *European Journal of Nutrition* **56**:333–341.
- Khalil HMA, Salama HH, Al-Mokaddem AK, Aljuaydi SH, Edris AE. 2020. Edible dairy formula fortified with coconut oil for neuroprotection against aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in rats. *Journal of Functional Foods* **75**:104296. Elsevier.
- Khan A, Ikram M, Hahm JR, Kim MO. 2020. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Citrus Flavonoid Hesperetin: Special Focus on Neurological Disorders DOI: 10.3390/antiox9070609. Available from www.mdpi.com/journal/antioxidants.
- Khatoon E, Banik K, Harsha C, Sailo BL, Thakur KK, Khwairakpam AD, Vikkurthi R, Devi TB, Gupta SC, Kunnumakkara AB. 2022. Phytochemicals in cancer cell chemosensitization: Current knowledge and future perspectives. *Seminars in Cancer Biology* **80**:306–339. Academic Press.
- Kikut J, Konecka N, Ziętek · Maciej, Kulpa D, Szczuko M. 2021. Diet supporting therapy for inflammatory bowel diseases. *European Journal of Nutrition* **60**:2275–2291. Available from <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02489-0>.
- Kim Y, Chongviriyaphan N, Liu C, Russell RM, Wang XD. 2012. Combined α -tocopherol and ascorbic acid protects against smoke-induced lung squamous metaplasia in ferrets. *Lung Cancer* **75**:15–23. Elsevier.
- Koçancı FG, Aslim B. 2017. Neuroprotective Effects of Rutin and Quercetin Flavonoids in *Glaucium corniculatum* Methanol and Water Extracts. *International Journal of Secondary Metabolite*:85–93. *International Journal of Secondary Metabolite*.
- Korsager Larsen M, Matchkov V v. 2016. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. Elsevier.
- Ledesma Mark C, Jung-Hynes Brittney, Schmit Travis L, Kumar Raj, Mukhtar Hasan, Ahmad Nihal. 2011. Selenium and Vitamin E for Prostate Cancer: Post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) Status DOI: 10.2119/molmed.2010.00136. Available from www.molmed.org.

- Li WB, Qiao XP, Wang ZX, Wang S, Chen SW. 2020. Synthesis and antioxidant activity of conjugates of hydroxytyrosol and coumarin. *Bioorganic Chemistry* **105**:104427. Academic Press.
- Liu H, Meng X, Li L, Hu X, Fang Y, Xia Y. 2021. Synergistic effect on antioxidant activity of vitamin C provided with acidic vesiculation of hybrid fatty acids. *Journal of Functional Foods* **85**:104647. Elsevier.
- Lourenço SC, Moldão-Martins M, Alves VD. 2019. molecules Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications DOI: 10.3390/molecules24224132. Available from www.mdpi.com/journal/molecules.
- Machado AP da F, Geraldi MV, do Nascimento R de P, Moya AMTM, Vezza T, Diez-Echave P, Gálvez JJ, Cazarin CBB, Maróstica Júnior MR. 2021. Polyphenols from food by-products: An alternative or complementary therapy to IBD conventional treatments. *Food Research International* **140**:110018. Elsevier.
- Maher P. 2019. The Potential of Flavonoids for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* DOI: 10.3390/ijms20123056. Available from www.mdpi.com/journal/ijms.
- Manjari SKV, Satwik PG, Srinivas S, Komal P. 2021. P-MD015. Vitamin D intake enhances vitamin D receptor expression in the striatum and rescues memory and motor dysfunction in mouse model huntington's disease. *Clinical Neurophysiology* **132**:e100–e101. Elsevier.
- Marrocco I, Altieri F, Peluso I. 2017. Review Article Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans DOI: 10.1155/2017/6501046. Available from <https://doi.org/10.1155/2017/6501046>.
- Massaccesi L, Galliera E, Corsi Romanelli MM. 2020. Erythrocytes as markers of oxidative stress related pathologies. *Mechanisms of Ageing and Development* **191**:111333. Elsevier.
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, de Caterina R. 2019. Oxidative stress and vascular stiffness in hypertension: A renewed interest for antioxidant therapies? *Vascular Pharmacology* **116**:45–50. Elsevier.
- Matthew P. 2016. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Dietary Approaches to Reduce Aortic Stiffness Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet.
- Meng W, Mu T, Sun H, Garcia-Vaquero M. 2022. Evaluation of the chemical composition and nutritional potential of brown macroalgae commercialised in China. *Algal Research* **64**:102683. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211926422000546> (accessed April 16, 2022).

- Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. 2018. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences* **63**:68–78. Elsevier.
- Montenegro-Landívar MF, Tapia-Quirós P, Vecino X, Reig M, Valderrama C, Granados M, Cortina JL, Saurina J. 2021. Fruit and vegetable processing wastes as natural sources of antioxidant-rich extracts: Evaluation of advanced extraction technologies by surface response methodology. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **9**:105330. Elsevier.
- Münch G, Venigalla M, Gyengesi E. 2015. Curcumin and Apigenin-novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease DOI: 10.4103/1673-5374.162686. Available from www.nrronline.org.
- Niki E. 2016. Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress? *Archives of Biochemistry and Biophysics* **595**:19–24. Academic Press.
- Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. 2020. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biology* **37**:101674. Elsevier.
- Oliveira Ferreira Da Mata M, Melo De Carvalho R, Vinícius Oliveira Barros De Alencar M, Amélia De Carvalho A, Cavalcante M, Borges Da Silva B. 2015. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer DOI: 10.1590/1806-9282.62.07.680. Available from <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.07.680>.
- Ou G, Lin W, Zhao W. 2021. Neuregulins in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience* **13**:170. Available from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2021.662474>.
- Pan B, Li H, Lang D, Xing B. 2019, May 1. Environmentally persistent free radicals: Occurrence, formation mechanisms and implications. Elsevier Ltd.
- Pan X, Zhu Q, Dong X, Li J, Liu H, Ren Z, Li B, Pan L-L, Sun J. 2022. Macrophage immunometabolism in inflammatory bowel diseases: From pathogenesis to therapy. *Pharmacology & Therapeutics* **238**:108176. Pergamon.
- Pandit AP, Joshi SR, Dalal PS, Patole VC. 2019. Curcumin as a permeability enhancer enhanced the antihyperlipidemic activity of dietary green tea extract DOI: 10.1186/s12906-019-2545-1. Available from <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2545-1>.
- Peña-Bautista C, Baquero M, Vento M, Cháfer-Pericás C. 2019. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clinica Chimica Acta* **491**:85–90. Elsevier.
- Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK, Steinert RE. 2021. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutrition Research* **95**:35–53. Elsevier.

- Pieretti JC, Rubilar O, Weller RB, Tortella GR, Seabra AB. 2021. Nitric oxide (NO) and nanoparticles – Potential small tools for the war against COVID-19 and other human coronavirus infections. *Virus Research* **291**:198202. Elsevier.
- Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. 2021. Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. *European Journal of Medicinal Chemistry* **209**:112891. Elsevier Masson.
- Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. 2017. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences* **38**:592–607. Elsevier Current Trends.
- Rani K. 2017. Role of Antioxidants in Prevention of Diseases. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering* **4**. MedCrave Group, LLC.
- Riaz G, Chopra R. 2018. A review on phytochemistry and therapeutic uses of *Hibiscus sabdariffa* L. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **102**:575–586. Elsevier Masson.
- Ritz T, Salsman ML, Young DA, Lippert AR, Khan DA, Ginty AT. 2021. Boosting nitric oxide in stress and respiratory infection: Potential relevance for asthma and COVID-19. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* **14**:100255. Elsevier.
- Roy M, Liang L, Xiao X, Feng P, Ye M, Liu J. 2018. Lycorine: A prospective natural lead for anticancer drug discovery. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **107**:615–624. Elsevier Masson.
- Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. 2013. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **24**:1183–1201. Elsevier.
- Safae Fakhr B et al. 2021. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide* **116**:7–13. Academic Press.
- Salaritabar A, Darvishi B, Hadjiakhoondi F, Manayi A, Sureda A, Fazel Nabavi S, Fitzpatrick LR, Mohammad Nabavi S, Bishayee Ali Salaritabar A, Bishayee A. 2017. Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* **23**:5097–5114. Available from <http://www.f6publishing.com>.
- Sánchez-Fidalgo S et al. 2015. Effects of dietary virgin olive oil polyphenols: Hydroxytyrosyl acetate and 3, 4-dihydroxyphenylglycol on DSS-induced acute colitis in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* **26**:513–520. Elsevier Inc.

- Sandhir R, Mehrotra A. 2013. Quercetin supplementation is effective in improving mitochondrial dysfunctions induced by 3-nitropropionic acid: Implications in Huntington's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **1832**:421–430. Elsevier.
- Schilder WH, Tanumihardja E, Leferink AM, van den Berg A, Olthuis W. 2020. Determining the antioxidant properties of various beverages using staircase voltammetry. *Heliyon* **6**. Elsevier Ltd.
- Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. 2018. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta* **69**:153–161. W.B. Saunders.
- Semwal R, Joshi SK, Semwal RB, Semwal DK. 2021. Health benefits and limitations of rutin - A natural flavonoid with high nutraceutical value. *Phytochemistry Letters* **46**:119–128. Elsevier.
- Shafiee M, Mohammadi V, Kazemi A, Davarpanah H, Tabibzadeh SM, Babajafari S, Rostami H, Mazloomi SM. 2021. The effect of Hibiscus sabdariffa (sour tea) compared to other herbal teas and antihypertension drugs on cardiometabolic risk factors: Result from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Herbal Medicine* **29**:100471. Elsevier.
- Shahinfar H et al. 2021. Administration of dietary antioxidants for patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine* **63**:102787. Churchill Livingstone.
- Sies H. 2021. Oxidative eustress and oxidative distress. *Free Radical Biology and Medicine* **165**:1. Pergamon.
- Singh P, Mishra G, Molla M, Shumet Y, Sisay W, Andargie Y, Ewunetie A. 2022. Dietary and nutraceutical-based therapeutic approaches to combat the pathogenesis of Huntington's disease. *Journal of Functional Foods* **92**:105047. Elsevier. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105047> (accessed April 11, 2022).
- Sinha D, Sarkar N, Biswas J, Bishayee A. 2016. Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms. *Seminars in Cancer Biology* **40–41**:209–232. Academic Press.
- Slavova-Kazakova A, Janiak MA, Sulewska K, Kancheva VD, Karamać M. 2021. Synergistic, additive, and antagonistic antioxidant effects in the mixtures of curcumin with (–)-epicatechin and with a green tea fraction containing (–)-epicatechin. *Food Chemistry* **360**:129994. Elsevier.

- Slika H, Mansour H, Wehbe N, Nasser SA, Iratni R, Nasrallah G, Shaito A, Ghaddar T, Kobeissy F, Eid AH. 2022. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **146**:112442. Elsevier Masson.
- Spagnuolo C, Moccia S, Russo GL. 2018. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry* **153**:105–115. Elsevier Masson s.r.l.
- Srivastava S, Singh D, Patel S, Singh MR. 2017. Role of enzymatic free radical scavengers in management of oxidative stress in autoimmune disorders. *International Journal of Biological Macromolecules* **101**:502–517. Elsevier.
- Stamogiannou I, van Camp J, Smaghe G, van de Walle D, Dewettinck K, Raes K. 2021. Impact of phenolic compound as activators or inhibitors on the enzymatic hydrolysis of cellulose. *International Journal of Biological Macromolecules* **186**:174–180. Elsevier.
- Stephenie S, Chang YP, Gnanasekaran A, Esa NM, Gnanaraj C. 2020. An insight on superoxide dismutase (SOD) from plants for mammalian health enhancement. *Journal of Functional Foods* **68**:103917. Elsevier.
- Su D, Wang X, Zhang W, Li P, Tang B. 2022. Fluorescence imaging for visualizing the bioactive molecules of lipid peroxidation within biological systems. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **146**:116484. Elsevier.
- Suchecka D, Harasym JP, Wilczak J, Gajewska M, Oczkowski M, Gudej S, Błaszczuk K, Kamola D, Filip R, Gromadzka-Ostrowska J. 2015. Antioxidative and anti-inflammatory effects of high beta-glucan concentration purified aqueous extract from oat in experimental model of LPS-induced chronic enteritis. *Journal of Functional Foods* **14**:244–254. Elsevier.
- Suresh S, Begum RF, Singh S A, V C. 2022. Anthocyanin as a therapeutic in Alzheimer's disease: A systematic review of preclinical evidences. *Ageing Research Reviews* **76**:101595. Elsevier.
- Taylor JP, Tse HM. 2021. The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases. *Redox Biology* **48**:102159. Elsevier.
- Tomanová H, Pokorná L. 2021. The effect of sun elevation, cloudiness, and altitude on the uv index in czechia. *Geografie-Sbornik CGS* **126**:221–242. Czech Geographical Society.
- Truong VL, Jeong WS. 2022a. Antioxidant and anti-inflammatory roles of tea polyphenols in inflammatory bowel diseases. *Food Science and Human Wellness* **11**:502–511. Elsevier.
- Truong VL, Jeong WS. 2022b. Antioxidant and anti-inflammatory roles of tea polyphenols in inflammatory bowel diseases. *Food Science and Human Wellness* **11**:502–511. Elsevier.

- Tummanapalli SS, Kuppusamy R, Yeo JH, Kumar N, New EJ, Willcox MDP. 2021. The role of nitric oxide in ocular surface physiology and pathophysiology. *The Ocular Surface* **21**:37–51. Elsevier.
- Ullah A, Munir S, Lal Badshah S, Khan N, Ghani L, Poulson BG, Emwas A-H, Jaremko M. 2020. molecules Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent DOI: 10.3390/molecules25225243. Available from www.mdpi.com/journal/molecules.
- van der Zwaan KF, Mentink MDC, Jacobs M, Roos RAC, de Bot ST. 2022. Huntington's disease influences employment before and during clinical manifestation: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders* DOI: 10.1016/J.PARKRELDIS.2022.02.022. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802022000554> (accessed April 10, 2022).
- Verma T, Sinha M, Bansal N, Raj Yadav S, Shah K, Singh Chauhan N. 2021a. Plants Used as Antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting* **11**:155–184. Available from <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00281-x>.
- Verma T, Sinha M, Bansal N, Raj Yadav S, Shah K, Singh Chauhan N. 2021b. Plants Used as Antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting* **11**:155–184. Available from <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00281-x>.
- Wang XQ, Wang W, Peng M, Zhang XZ. 2021. Free radicals for cancer theranostics. *Biomaterials* **266**:120474. Elsevier.
- Wang Y, Wen X, Zhang N, Wang L, Hao D, Jiang X, He G. 2019. Small-molecule compounds target paraptosis to improve cancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **118**:109203. Elsevier Masson.
- Wilkins HM, Swerdlow RH, Palikaras K, Reddy PH, Tran M. 2021. Defective Autophagy and Mitophagy in Aging and Alzheimer's Disease DOI: 10.3389/fnins.2020.612757. Available from www.frontiersin.org.
- Yan Z, Zhong Y, Duan Y, Chen Q, Li F. 2020. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Animal Nutrition* **6**:115–123. Elsevier.
- Yildiz H et al. 2021. Analysis of endogenous oxidative damage markers and association with pulmonary involvement severity in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Infectious Diseases Now* **51**:429–434. Elsevier Masson.
- Zhang Y shuai, Li J dong, Yan C. 2018, January 15. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. Elsevier B.V.

Literatura byla generována pomocí volně dostupného citačního manažeru Mendeley - <https://www.mendeley.com/download-desktop/>