

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



Fenolové sloučeniny a jejich vliv na lidské zdraví

Bakalářská práce

Autor práce: Monika Ehrenbergerová

Obor studia: Výživa a potraviny

Vedoucí práce: Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

© 2018 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Fenolové sloučeniny a jejich vliv na lidské zdraví" 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 20.4.2018

Poděkování

Děkuji vedoucímu práce Ing. Ivo Doskočilovi, Ph.D. za odbornou pomoc, konzultace a poskytnutí nezbytných informací při vytváření této bakalářské práce.

Fenolové sloučeniny a jejich vliv na lidské zdraví

Souhrn

Práce je věnována biologicky aktivním sloučeninám z rostlin, a to zejména fenolovým sloučeninám a jejich vlivu na řadu onemocnění, mezi které patří kardiovaskulární, neurodegenerativní nebo nádorová onemocnění. První část se zabývá volnými radikály, které vyvolávají oxidační stres a následně antioxidanty, které jsou schopné zhasět tyto volné radikály. Druhá část se věnuje zejména fenolovým sloučeninám a jejich biologické aktivitě s vlivem na lidské zdraví. Fenolové sloučeniny vykazují velmi účinné antioxidační schopnosti díky jejich chemické struktuře. Dochází tak k omezení oxidačního stresu prostřednictvím zhasení volných radikálů, a tím ke snížení rizika vzniku řady onemocnění.

Klíčová slova: rostlinné fenolové sloučeniny; nádorová onemocnění; oxidační stres; antioxidanty

Phenolic compounds and their effect on human health

Summary

This thesis is devoted to biologically active compounds from plants, especially phenolic compounds, and their effect on number of diseases, including cardiovascular, neurodegenerative diseases or cancer illnesses. The first part deals with free radicals that cause oxidative stress and then antioxidants that are able to quench these free radicals. The second part deals with phenolic compounds themselves and their biological activity with impact on human health. Phenolic compounds have shown very effective antioxidant properties due to their chemical structure. This leads to restriction of oxidative stress by quenching free radicals, thereby decreasing the risk of developing of various diseases.

Keywords: plant phenolic compounds; cancer illnesses; oxidative stress; antioxidants

Obsah

1	Úvod	3
2	Cíl práce	4
3	Literární rešerše	5
3.1	Volné radikály	5
3.1.1	Radikálové reakce	5
3.1.2	Reaktivní formy kyslíku a dusíku	5
3.1.3	Působení volných radikálů	6
3.2	Oxidační stres a lidské zdraví	6
3.2.1	Oxidační stres	6
3.2.2	Působení oxidačního stresu	7
3.2.2.1	Peroxidace lipidů	7
3.2.2.2	Poškození proteinů	7
3.2.2.3	Poškození DNA	8
3.2.3	Vliv oxidačního stresu na nemoci	8
3.2.3.1	Nádorová onemocnění	8
3.2.3.2	Kardiovaskulární onemocnění	8
3.2.3.3	Neurologická onemocnění	9
3.3	Antioxidanty	9
3.3.1	Endogenní antioxidanty	10
3.3.1.1	Superoxiddismutáza (SOD)	10
3.3.1.2	Glutathionperoxidázy	10
3.3.1.3	Kataláza (CAT)	10
3.3.1.4	Glutathion	11
3.3.2	Exogenní antioxidanty	11
3.3.2.1	Vitamín E (tokoferol)	12
3.3.2.2	Vitamín C	12
3.3.2.3	Karotenoidy	13
3.4	Fenolové sloučeniny	14
3.4.1	Vznik fenolových sloučenin	15
3.4.2	Antioxidační mechanismus fenolových sloučenin	15
3.4.3	Flavonoidy	15
3.4.3.1	Kvercetin	16
3.4.3.2	Kaempferol	17
3.4.3.3	Hesperidin	21

3.4.3.4	Katechiny.....	24
3.4.4	Fenolové kyseliny.....	26
3.4.4.1	Kávová kyselina	28
3.4.4.2	Ferulová kyselina.....	29
3.4.4.3	Gallová kyselina.....	30
3.4.5	Ostatní fenolové látky.....	31
3.4.5.1	Resveratrol	31
3.4.5.2	Ellagová kyselina	33
4	Závěr	35
5	Použitá literatura	36
6	Seznam použitých zkratk	48

1 Úvod

Kouření, stres, nedostatek pohybu, konzumace alkoholu a pro zdraví neprospěšných potravin jsou součástí moderního životního stylu to vše je součástí moderního životního stylu a nemalá část lidské populace tomuto trendu podléhá. V důsledku zmíněných škodlivých návyků nezanedbatelně narůstá výskyt tzv. civilizačních chorob, mezi které se řadí například kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, ateroskleróza, ischemická choroba srdeční), některá nádorová onemocnění a neurodegenerativní onemocnění (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba). Všechna tato onemocnění mají společného původce vzniku – Oxidační stres, který v lidském organismu vzniká přítomností nadměrného množství volných radikálů. Pro jejich vyhledávání a zneškodňování jsou využívány antioxidanty. Mezi ně patří i celá řada rostlinných látek. Nejvýznamnější z nich jsou právě fenolové sloučeniny.

Důležitost fenolových sloučenin vyniká zejména jejich vysokou antioxidační aktivitou. Proto konzumace potravin bohatých na tyto sloučeniny může přispívat ke zdraví každého člověka. Některé studie se ale zabývají i tím, jakým způsobem by vyšší příjem konkrétních fenolových sloučenin mohl ovlivnit rizikové jedince, u kterých je výskyt některé z civilizačních chorob předpokládatelný. Další oblastí vědeckých výzkumů je také vliv fenolových sloučenin na průběh onemocnění u osob, u kterých již byla konkrétní choroba diagnostikována.

2 Cíl práce

Cílem práce je vypracování literární rešerše zaměřující se na lidské zdraví a jeho ovlivnění rostlinnými fenolovými sloučeninami. Práce klade důraz především na vlivy zprostředkované prostřednictvím antioxidační ochrany, která může hrát významnou roli v prevenci i průběhu různých typů onemocnění. Tato práce se soustředí zejména na kardiovaskulární choroby, nádorová onemocnění a neurodegenerativní choroby.

3 Literární rešerše

3.1 Volné radikály

Volné radikály jsou částice (atomy, případně molekuly) s nepárovým elektronem, kdy není alespoň jeden orbital zcela obsazen. Tyto částice dokáží reagovat s různými biologickými strukturami v lidském těle a mohou tudíž sloužit jako přenašeči energie, faktory imunitní ochrany i signální molekuly buněčné regulace. Mohou se ale stát i toxickými s následkem poškození organismu až smrti (Štípek et al., 2000).

3.1.1 Radikálové reakce

Radikály bývají velmi reaktivní, protože jejich snahou je přijetí elektronu. Jejich reakce můžeme rozdělit do tří fází: iniciace, propagace a terminace.

Iniciace je proces vzniku radikálů, kdy nejčastěji dochází k rozštěpení částice na dvě stejné poloviny, dva radikály. Radikál se snaží o přijetí chybějícího elektronu nebo jeho odevzdání jiné molekule (Štípek et al., 2000).

Může také dojít k reakci s molekulou, která není radikál, za vzniku nového radikálu, a to několika způsoby. První možností je reakce radikálu s „normální“ molekulou za vzniku jediné molekuly, která je radikálem. Ve druhém případě je radikál donorem volného elektronu a neradikálová molekula akceptorem, vznikají dva produkty reakce. Radikál na sebe také může vzít funkci oxidační, kdy od neradikálové molekuly přijme volný elektron a ta se poté tak stává radikálovým kationtem. V posledním případě může radikál odebrat atom vodíku z vazby C – H (popřípadě z vazby N – H) a vzniká radikál uhlíku (dusíku). Tato fáze se nazývá propagace (Halliwell and Gutteridge, 2015).

Při terminaci dochází k reakci dvou radikálů, nepárové elektrony se spojí a vzniká molekula se zcela zaplněnými orbitaly.

3.1.2 Reaktivní formy kyslíku a dusíku

Nejdůležitější volné radikály jsou odvozeny od kyslíku a dusíku (Valko et al., 2007). Radikály odvozené od kyslíku spadají do skupiny reaktivních forem kyslíku (ROS – reactive oxygen species). Do této skupiny řadíme i neradikálové sloučeniny (např. peroxid vodíku H_2O_2) a radikály (hydroxylový ($HO\bullet$), peroxylový ($RO_2\bullet$) a superoxidový anion ($O_2^{\bullet-}$)). Hlavním

producentem ROS v buňkách jsou mitochondrie, které na jejich produkci využívají 1 – 2 % z celkového spotřebovaného kyslíku (Circu and Aw, 2010).

Reaktivní formy dusíku (RNS – reactive nitrogen species) tvoří obecný název pro radikály i neradikálové sloučeniny odvozené od dusíku. Mezi radikály patří radikál oxidu dusnatého ($\text{NO}\bullet$) a oxidu dusičitého ($\text{NO}_2\bullet$), mezi neradikálové sloučeniny pak oxid dusitý (N_2O_3), dusitanový anion (NO_2^-), dusičitý kation (NO_2^+), dusnatý kation (NO^+), peroxyinitrit (ONOO^-). Nejčastějším buněčným produktem z RNS je $\text{NO}\bullet$, který vzniká NO syntázou z L-argininu a kyslíku a slouží také jako výchozí látka pro vznik jiných RNS (Martinez and Andriantsitohaina, 2009). $\text{NO}\bullet$ má funkci signální molekuly v různých fyziologických procesech – v regulaci krevního tlaku, relaxaci hladkého svalstva, obranných mechanismech nebo neurotransmisích (Valko et al., 2007).

3.1.3 Působení volných radikálů

Činnost buněčného metabolismu vznikají ROS, které mohou mít jak pozitivní, tak negativní vliv na lidský organismus. Při nízkých koncentracích hrají svoji roli v imunitním systému, buněčné signalizaci a celé řadě dalších dějů. Vysoké koncentrace naopak způsobují buněčné poškození, poškození lipidů, bílkovin, membrán, ale i DNA (deoxyribonukleové kyseliny) a RNA (ribonukleové kyseliny), kdy dochází k omezení nebo utlumení jejich funkcí. Tato poškození nastávají v případě nadprodukce ROS/RNS a nedostatku enzymatických a neenzymatických antioxidantů, které by byly schopné zneškodnit volné radikály (Valko et al., 2007).

3.2 Oxidační stres a lidské zdraví

3.2.1 Oxidační stres

Oxidační stres vzniká v důsledku snížené koncentrace antioxidantů, nebo zvýšenou produkcí ROS. Snížení koncentrace antioxidantů může být obecně způsobeno nedostatkem potravy rostlinného původu, ze které člověk přijímá většinu neenzymových antioxidantů. Zvýšená produkce ROS může být zapříčiněna přítomností toxinů, vystavením většímu množství O_2 nebo zvýšené produkci ROS buněčným metabolismem (např. nepřiměřená aktivace fagocytů při chronických infekčních onemocněních) (Halliwell and Gutteridge, 2015).

ROS v buňce vznikají různým způsobem, ovšem největším producentem těchto částic jsou mitochondrie. Mimo nich jsou tohoto procesu schopny i některé enzymy (např. NADPH oxidáza, aminooxidázy) (Gupta et al., 2014).

V případě působení oxidačního stresu závisí přežití buňky na její schopnosti přizpůsobení se nebo odolávání stresu a možnosti opravit nebo nahradit poškozené buněčné molekuly. Buňky mohou reagovat na poškození způsobené oxidačním stresem apoptózou, což je proces odstraňující vážně poškozené buňky z mnohobuněčného organismu a zachovávající v potřebné míře celistvost organismu (Finkel and Holbrook, 2000).

3.2.2 Působení oxidačního stresu

Oxidační stres způsobuje poškození buněčných struktur, především lipidů, proteinů a DNA (Pizzino et al., 2017).

3.2.2.1 Peroxidace lipidů

K peroxidaci lipidů, neboli autooxidační radikálové řetězové reakci, dochází u mastných kyselin, které mají více dvojných vazeb. V důsledku této reakce přicházejí mastné kyseliny o dvojnou vazbu a vznikají reaktivní metabolity (např. peroxidy, aldehydy) (Štípek et al., 2000). Jedním z hlavních produktů peroxidace lipidů je malondialdehyd vyvolávající mutagenní účinek u třídy savců (*Mammalia*) (Marnett, 1999). Ovšem nejtoxičtějším produktem reakce je hydroxynonenal (Valko et al., 2007). Následkem peroxidace je změněna fluidita lipidů, propustnost membrány, vliv na membránově vázané enzymy a tvorbu chemoatraktivních látek pro makrofágy (Štípek et al., 2000).

3.2.2.2 Poškození proteinů

Proteiny jsou poškozovány především na svých aminokyselinových zbytcích. Reakcí s hydroxylovým radikálem dochází ke ztrátě atomu vodíku a vzniku radikálu, který za aerobních podmínek snadno reaguje za vzniku peroxylového radikálu (Valko et al., 2006). Nejedná se o řetězovou reakci jako u lipidů, ale proteiny oxidací ztrácejí svoji enzymovou, signální nebo transportní funkci. Při poškození dochází zejména k agregaci, fragmentaci a štěpení a modifikaci thiolových skupin a benzenových jader aminokyselin, což způsobuje změny v transportu iontů (neudržení iontové homeostázy buňky), vstup Ca^{2+} do cytosolu a

změny v aktivitě enzymů (Štípek et al., 2000). Poškození proteinu ovšem není pro buňku letální a je možné ho opravit (Valko et al., 2006).

3.2.2.3 Poškození DNA

DNA může být poškozena hydroxylovými radikály, které jsou schopny reakce s každou částí DNA – purinovými a pyrimidinovými bázemi i deoxyribózou (Valko et al., 2007). Vlivem těchto reakcí dochází k mutacím, které následně mohou zapříčinit vznik nádorových onemocnění a stárnutí organismu. Hydroxylové radikály jsou tedy charakterizovány jako látky s mutagenním a karcinogenním účinkem (Gupta et al., 2014, Valko et al., 2007).

3.2.3 Vliv oxidačního stresu na nemoci

3.2.3.1 Nádorová onemocnění

Oxidační stres se jeví jako jedna z primárních příčin vzniku nádorových onemocnění, a to vlivem poškození DNA. Oxidací DNA vznikají hydrolyzované báze patřící mezi nejvýznamnější činitele při chemické karcinogenezi. Tím během fáze růstu buňky dochází ke genové mutaci. Prekurzorem oxidačního poškození DNA může být kouření cigaret, znečištění ovzduší i chronický zánět v lidském organismu. Dalším zdrojem oxidačního stresu je i životní styl (např. konzumace příliš velkého množství tuků ve stravě může vést k peroxidaci lipidů, jejíž hlavní produkt malondialdehyd má mutagenní vliv na organismus). Všechny tyto uvedené příčiny mohou vést až ke vzniku nádorů (Pizzino et al., 2017).

Nádorové buňky mají zrychlený metabolismus, což úzce souvisí se zvýšenou hladinou ROS. Pro nádorové buňky tento stav není tak nebezpečný jako pro zdravé somatické buňky. Nádorové buňky se při vyšších koncentracích ROS dokáží lépe aklimatizovat nově vzniklému prostředí, proliferovat a v některých případech mohou také získat rezistenci. Díky této adaptabilitě mohou buňky zasažené nádorovým bujením zvýšit svůj metabolismus a bujení, čímž odolávají poškození volnými radikály (Sosa et al., 2013).

3.2.3.2 Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění mají mnoho příčin vzniku, mezi které patří například kouření, vysoký krevní tlak, stres, diabetes mellitus či vysoká hladina cholesterolu v séru. I oxidační stres je řazen mezi primární nebo sekundární příčinu vzniku mnoha těchto

onemocnění, aterosklerózy, ischemie, hypertenze, kardiomyopatie, srdeční hypertrofie a srdečního selhání. Působí zejména jako spouštěč aterosklerózy. Důsledkem raného zánětu endotelu cévní stěny vznikají ROS produkované makrofágy *in situ*, které oxidují LDL-cholesterol (LDL – nízkodenzitní lipoprotein), což vede ke vzniku pěnových buněk a k akumulaci lipidů. Tímto dějem se vytvářejí aterosklerotické pláty (Pizzino et al., 2017). Ty potom mohou uzavřít menší cévy a narušit tak průtok krve, což může vést až k infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě. Dalším rizikem aterosklerotických plátů je jejich křehkost, v případě jejich rozlomení dojde k uvolnění trombu, který následně může cévu ucpat (Fearon and Faux, 2009).

3.2.3.3 Neurologická onemocnění

S oxidačním stresem souvisí i řada neurologických onemocnění, jako Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza, deprese a ztráta paměti. U Alzheimerovy choroby bylo potvrzeno, že vlivem oxidačního stresu dochází ke ztrátě neuronů a ke vzniku demence. Působením volných radikálů vzniká toxický peptid β -amyloid, který se často nachází v mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou a který je alespoň částečně zodpovědný za neurodegeneraci při vzniku a následném nepříznivém vývoji této choroby (Pizzino et al., 2017). Parkinsonova choroba se vyznačuje selektivní ztrátou neuronů. Při zkoumání účinků oxidačního stresu na toto onemocnění bylo prokázáno, že oxidační stres má schopnost vyvolat degeneraci nigrálních buněk, což jsou buňky z oblasti nazývané substantia nigra ve středním mozku. V této oblasti je hladina bazálního oxidačního stresu vysoká i u zdravého člověka, ale u lidí s Parkinsonovou chorobou se výrazně zvyšuje (Valko et al., 2007).

3.3 Antioxidanty

Antioxidanty jsou jedním z faktorů ochrany proti vzniku a působení volných radikálů. V momentě, kdy antioxidant zakročí proti volnému radikálu, je sám oxidován, proto je nutné neustálé doplňování antioxidantů (Gupta et al., 2014). Antioxidační ochrana se dá rozdělit na tři typy. Prvním typem je bránění v tvorbě nadměrného množství volných radikálů. K tomu dochází zejména regulací enzymů tvořících volné radikály. Druhým typem ochrany je vychytávání a následné odstranění radikálů, které již byly vytvořeny. Zde se uplatňují látky

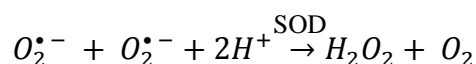
tvořící s radikály stálejší a méně toxické produkty, endogenní a exogenní antioxidanty. Třetím typem jsou pak reparační mechanismy poškozených biomolekul. Pomocí fosfolipáz dochází k odstranění poškozených mastných kyselin a na opravě poškozené DNA pracují speciální reparační enzymy (Štípek et al., 2000).

3.3.1 Endogenní antioxidanty

Endogenní antioxidanty jsou produkovány tělním metabolismem a patří mezi ně mimo jiné glutathion, koenzym Q10, melatonin, bilirubin (Gupta et al., 2014).

3.3.1.1 Superoxiddismutáza (SOD)

Jedním z hlavních enzymových antioxidantů je superoxiddismutáza, která katalyzuje reakci přeměny superoxidu na peroxid vodíku, ten může být dále odstraněn např. katalázou (Pláteník, 2009). Superoxid redukuje Fe(III) na Fe(II), tím uvolňuje elektron, který pak následně může reagovat s peroxidem vodíku, čímž dochází k produkci hydroxylových radikálů. Superoxiddismutáza se účastní přeměny superoxidu na peroxid vodíku a molekulu kyslíku (Mates, 2000).

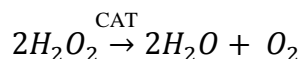


3.3.1.2 Glutathionperoxidázy

Glutathionperoxidázy obsahující selen poskytují dva elektrony k redukcí peroxidů a za účasti glutathionu, který je v buňkách ve vysoké koncentraci (v řádech milimolů), vytvářejí selenoly (Se-OH). Dále spolupracují s katalázou na redukcí peroxidu vodíku. Tím chrání buňky člověka i ostatních savců proti oxidačnímu poškození (Mates, 2000, Valko et al., 2006).

3.3.1.3 Kataláza (CAT)

Kataláza je jedním z nejúčinnějších známých enzymů, jehož funkcí je odstraňování peroxidu vodíku. Zároveň i chrání buňky, ve kterých peroxid vodíku vzniká. S peroxidem vodíku kataláza reaguje za současněho vzniku vody a molekuly kyslíku.



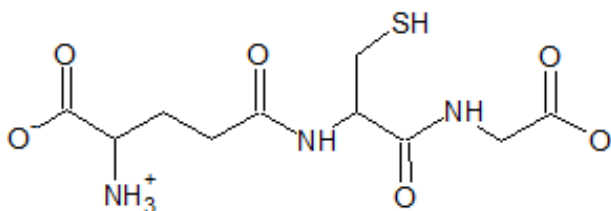
Za normálních podmínek u některých buněk není kataláza nezbytná, ovšem je důležitá

při získávání tolerance k oxidačnímu stresu. Může zachytit peroxid vodíku před tím, než unikne z buňky a přeměnit ho na molekulu kyslíku, čímž udržuje koncentraci kyslíku v buňce pro další reakce (Mates, 2000).

3.3.1.4 Glutathion

Glutathion (GSH) (obr. 1) se nachází v buňkách ve vysokých koncentracích, konkrétně v cytosolu (1–11 mM), v jádře (3–15 mM) a v mitochondriích (5–11 mM). Je syntetizován v cytosolu za účasti glutamát-cystein ligázy a glutathion syntetázy (Valko et al., 2007). Nejdříve dochází ke vzniku γ -glutamylcysteinu z glutamátu a cysteinu za účasti γ -glutamylcystein syntetázy. Vzniklá sloučenina dále reaguje díky glutathion syntetáze s glycinem za vzniku tripeptidu glutathionu (Mari et al., 2009).

Glutathion jako hlavní antioxidant v buňkách se podílí na kontrole redoxního stavu a má funkci redukčního činidla. Dále je také důležitou zásobárnou cysteinu a účastní se i dalších fyziologických reakcí v buňce, například buněčné signalizace či metabolismu xenobiotik (Franco and Cidlowski, 2009). Další jeho významnou funkcí je schopnost regenerace jiných antioxidantů, konkrétně vitamínů C a E, do jejich aktivní formy a účastní se redukce peroxidů, zejména peroxidu vodíku (Valko et al., 2007).



Obrázek 1: Glutathion (GSH)

3.3.2 Exogenní antioxidanty

Exogenní antioxidanty nejsou vytvářené v těle, musí být tedy do těla dodávány, a to buď formou samotné potravy, nebo formou doplňků stravy. Patří mezi ně například vitamín C, vitamín E, karotenoidy a rostlinné fenolové sloučeniny (Gupta et al., 2014).

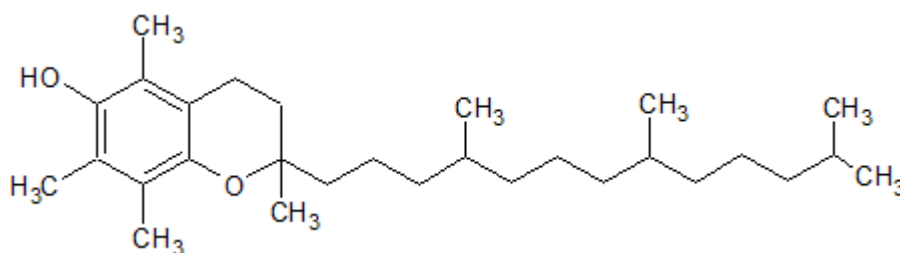
3.3.2.1 Vitamín E (tokoferol)

Vitamín E řadíme mezi vitamíny rozpustné v tucích. Existuje v osmi různých formách (α -, β -, γ -, δ -tokoferol a α -, β -, γ -, δ -tokotrienol), ovšem v lidském organismu je nejaktivnější α -tokoferol. Vitamín E je rostlinným produktem, zdrojem α -tokoferolu (obr. 2) pak mohou být ovoce i zelenina, rostlinná semena (slunečnicová semínka), ořechy a z nich především arašídový a mandle. Vitamín E je také obsažen v rostlinných olejích (tab. 1) (Jiang, 2014).

Tabulka 1: Zastoupení vybraných forem vitamínu E v rostlinných olejích (Jiang, 2014).

Rostlinné oleje	α -tokoferol (mg/100g oleje)	γ -tokoferol (mg/100g oleje)	δ -tokoferol (mg/100g oleje)
Kukuřičný olej	14,3	64,9	2,8
Sojový olej	10,99	62,4	20,38
Lněný olej	0,31	19,95	
Kanolový olej	23	40	
Arašídový olej	11,62	12,98	
Olivový olej	11,92	0,72	
Mandlový olej	39,2	0,92	

Spolu s vitamínem C (askorbovou kyselinou) se α -tokoferol podílí především na antioxidační ochraně proti peroxidaci lipidů. Z α -tokoferolu se při tomto procesu darování vodíkového kationtu lipidu či lipidovému peroxylovému radikálu stává α -tokoferolový radikál, který je opět do svého původního stavu redukován pomocí askorbové kyseliny (Valko et al., 2006).

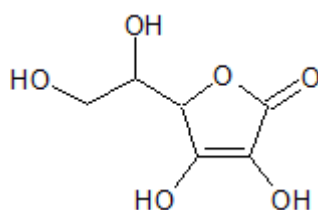


Obrázek 2: Vitamín E – α -tokoferol

3.3.2.2 Vitamín C

Vitamín C (askorbová kyselina) (obr. 3) patří do skupiny vitamínů rozpustných ve vodě. Je významným antioxidantem chránícím proti oxidačnímu stresu a zároveň i kofaktorem

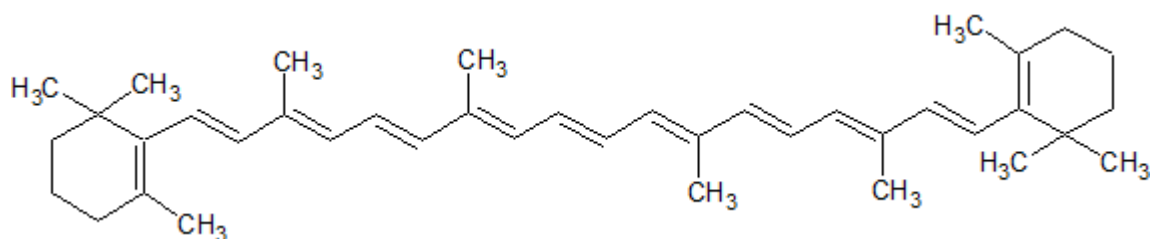
v několika enzymatických reakcích. Ve vysokých koncentracích ho najdeme v hypofýze a nadledvinách, dále pak v kosterním svalstvu, mozku a ledvinách, kam se dostává s pomocí plazmy (Carr and Vissers, 2013). Snižuje poškození v nervové tkáni způsobené toxickými reakcemi volných radikálů. Na antioxidační ochraně se podílí darováním dvou elektronů. Ztrátou prvního elektronu vzniká askorbylový radikál, při ztrátě druhého pak sloučenina dehydroaskorbát, která je už ovšem jen někdy redukována zpět, zbytek je metabolizován hydrolýzou (Heo et al., 2013). Významnými zdroji přírodního vitamínu C jsou ovoce a zelenina, například citrusy (pomeranč, grapefruit, citrón), černý rybíz, zelí, brokolice, papriky.



Obrázek 3: Vitamín C

3.3.2.3 Karotenoidy

Karotenoidy jsou rostlinné pigmenty, mezi které patří například β -karoten (obr. 4), zeaxanthin, lykopen nebo lutein (Fiedor and Burda, 2014). Jejich antioxidační aktivita je dána schopností konjugované struktury s dvojnou vazbou delokalizovat nepárový elektron, díky čemuž především β -karoten velmi dobře reaguje s volnými radikály (hydroxylovým $\text{HO}\cdot$, peroxylovým $\text{RO}_2\cdot$ a superoxidovým $\text{O}_2^{\cdot-}$) (Valko et al., 2006). Karotenoidy se také účastní inhibice peroxidace lipidů, ve spolupráci β -karotenu s α -tokoferolem nebo zeaxanthinu s α -tokoferolem (Fiedor and Burda, 2014).



Obrázek 4: β -karoten

3.4 Fenolové sloučeniny

Fenolové sloučeniny jsou charakterizované obsahem alespoň jednoho benzenového jádra a alespoň jedné hydroxylové skupiny. Přirozeně se vyskytují v rostlinách, kde vznikají jako sekundární metabolity. Jejich funkcí v rostlinách je ochrana před ultra fialovým zářením, patogeny, parazity nebo predátory. Také se mohou podílet na barvě rostliny. Jelikož se nacházejí ve všech rostlinných orgánech, jsou součástí běžné lidské stravy a jsou také částečně zodpovědné za organoleptické vlastnosti rostlinných potravin. Najdeme je nejen v ovoci, zelenině, luštěninách, obilovinách a čokoládě, ale například i v běžně konzumovaných nápojích – čaji a kávě, také ve víně či pivě (tab. 2) (Dai and Mumper, 2010). Jejich přijímání v potravě je velmi důležité vzhledem k tomu, že se chovají jako silné antioxidanty (zabraňují oxidačnímu poškození) a snižují projevy zánětu. Zároveň má vyšší příjem fenolových sloučenin v potravě příznivý vliv na snížení rizika vzniku nádorového onemocnění, kardiovaskulárních onemocnění, chronických zánětů a metabolických poruch (Zhang and Tsao, 2016, Vauzour et al., 2010).

Fenolové sloučeniny rozděluje práce Pandeyho a Rizviho (2009) do čtyř hlavních skupin: fenolové kyseliny, flavonoidy, stilbeny a lignany.

Tabulka 2: Zastoupení fenolových sloučenin (mg) v běžných potravinách (Scalbert and Williamson, 2000).

Potravina (množství)	Flavonoidy					
	Fenolové kyseliny	Flavonoly	Flavanoly		Flavanony	Anthokyaniny
			Katechinové monomery	Proanthokyanidiny		
Zelenina						
Brambora (200 g)	28					
Rajče (100 g)	8	0,5				
Hlávkový salát (100 g)	8	1				
Cibule (20 g)		7				
Ovoce						
Jablko (200 g)	11	7	21	200		
Třešně (50 g)	37	1	3	35		200
Ostatní						
Tmavá čokoláda (20 g)			16	86		
Nápoje						
Pomerančový džus (100 ml)					22	
Červené víno (125 ml)	12	2	34	45		4
Káva (200 ml)	150					
Černý čaj (200 ml)		8	130			

3.4.1 Vznik fenolových sloučenin

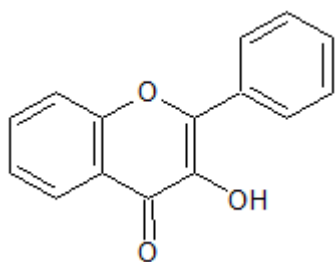
Rostlinné sekundární metabolity neslouží k růstu a vývoji rostliny, nýbrž k interakci s prostředím a přežití v něm. Fenolové sloučeniny jako sekundární metabolity se nacházejí v nejširším spektru u cévnatých rostlin (Cheynier et al., 2013). Vznikají z běžného meziproduktu fenylalaninu nebo z prekursoru, shikimové kyseliny. Dochází ke konjugaci sloučenin a spojování zbytků cukrů s hydroxylovými skupinami, může dojít i ke spojení s jinými sloučeninami; karboxylovými a organickými kyselinami, aminy, lipidy či jiným fenolem (Pandey and Rizvi, 2009).

3.4.2 Antioxidační mechanismus fenolových sloučenin

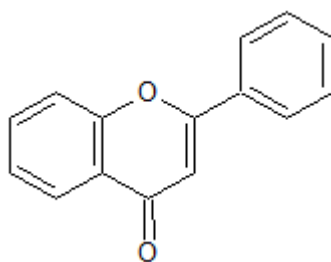
Hlavní předností fenolových sloučenin jako antioxidantů je jejich chemická struktura, díky které dokáží účinně bojovat s volnými radikály (RiceEvans et al., 1997). Fenoly mohou darovat radikálu elektron nebo vodík. Tím dojde k přeměně radikálu na stabilnější sloučeninu, která je méně reaktivní (Zhang and Tsao, 2016). Fenol je donorem elektronu nejčastěji při přímém vyhledávání a zneškodňování radikálů, zejména pak při peroxidaci lipidů, kdy svým zásahem přeruší tuto řetězovou reakci a zabrání další oxidaci (Tsao, 2010). Fenol poté svoji ztrátu dokáže vykompenzovat delokalizací nepárového elektronu v benzenovém jádře (Dangles, 2012). Při poskytování atomu vodíku je rozhodující počet a umístění hydroxylových skupin. Například hydroxylové skupiny na benzenovém jádře v pozici *ortho* a *para* mohou vést ke zvýšení antioxidační aktivity v porovnání s jiným umístěním. (Zhang and Tsao, 2016)

3.4.3 Flavonoidy

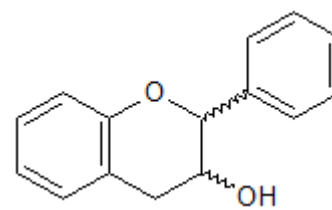
Flavonoidy tvoří největší skupinu rostlinných fenolových sloučenin. Bylo zjištěno, že mají mnoho pozitivních vlastností, jako protizánětlivé účinky, antimikrobiální aktivitu, antioxidační schopnosti, antialergickou aktivitu, cytotoxickou protinádorovou aktivitu (Cushnie and Lamb, 2005). V přírodě se nejčastěji vyskytují ve formě glykosidů, jsou navázané na různé cukry. Základní flavonoidní struktura je tvořena dvěma benzenovými jádry a heterocyklem. Flavonoidy se dělí na: flavonoly (obr. 5), flavony (obr. 6), flavan-3-oly (obr. 7), anthokyanidiny (obr. 8), flavanony (obr. 9) a isoflavony (obr. 10). Dále se ještě uvádějí dihydroflavonoly, flavan-3,4-dioly, kumariny, chalkony, dihydrochalkony a aurony, tyto sloučeniny se ovšem nevyskytují tak často (Del Rio et al., 2013).



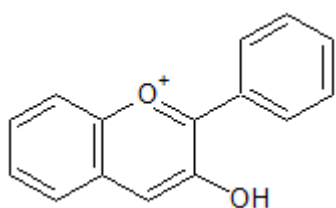
Obrázek 5: Flavonoly



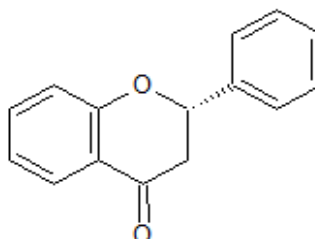
Obrázek 6: Flavony



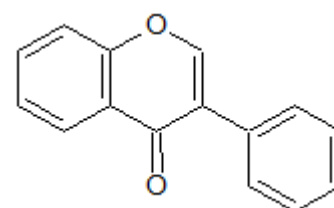
Obrázek 7: Flavan-3-oly



Obrázek 8: Anthokyanidiny



Obrázek 9: Flavanony



Obrázek 10: Isoflavony

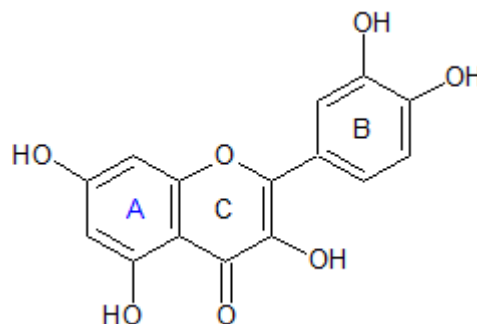
3.4.3.1 Kvercetin

Jednou z nejvýznamnějších sloučenin flavonolů je kvercetin (obr. 11). V přírodě se vyskytuje ve formě glykosidů, například ve spojení s glukózou, galaktózou, rhamnózou, rutinózou nebo xylózou. Cukr je na kvercetin navázán přes jednu z hydroxylových skupin (Boots et al., 2008). Ve stravě se kvercetin běžně vyskytuje v jablkách, cibuli a zeleném čaji (Scalbert and Williamson, 2000). Po požití dochází k absorpci glykosidu v tenkém střevě (Cardona et al., 2013). Na lidských dobrovolnících byla provedena studie, jejímž cílem bylo zjistit, zda je lépe vstřebáván kvercetin ve formě glykosidu či samostatně bez navázaného cukru. Bylo zjištěno, že mnohem lépe je vstřebáván kvercetin ve formě glykosidu (vstřebáno až 52 % glykosidů oproti 24 % samotného kvercetinu) (Erlund et al., 2000). Příčinou této lepší absorpce může být deglykosilace glykosidu nebo transport za účasti přenašeče (Nemeth et al., 2003). Samotný kvercetin pak může být vstřebáván pasivním transportem (difuzí). Po absorpci je kvercetin metabolizován v různých orgánech (tenkém střevě, tlustém střevě, ledvinách a játrech). V tenkém střevě a játrech vznikají metabolity v důsledku činnosti biotransformačních enzymů. Dochází k rozpadu struktury kvercetinu na menší fenolové látky (Boots et al., 2008).

Kvercetin je významným antioxidantem, z flavonoidů je nejsilnějším zhášecem ROS, zejména pak superoxidu $O_2^{\bullet-}$ (Cushnie and Lamb, 2005). Jeho antioxidační schopnost je připisována dvěma skupinám, díky kterým dochází k efektivnímu zachycování volných

radikálů. Jedná se o skupinu katecholovou na benzenovém jádře B a OH skupinu v pozici 3 na části AC (Heijnen et al., 2002). Kvercetin má také anti-fibrotické, antikoagulační, antibakteriální (Cushnie a Lamb, 2005), anti-aterogenní, antihypertenzní a antiproliferační vlastnosti. Dokáže využívat své zdravotně prospěšné schopnosti a prostřednictvím různých účinků pozitivně ovlivňovat již vzniklá poškození (Boots et al., 2008).

Jedna ze studií zkoumala účinek suprese kvercetinu na krevní tlak u hypertenzních pacientů. Po dobu čtyř týdnů bylo denně podáváno 730 mg kvercetinu. Výsledkem bylo významné snížení systolického, diastolického a středního arteriálního tlaku u hypertoniků. Ovšem tyto výrazné projevy se objevily zejména u pacientů s hypertenzí I. stupně (Edwards et al., 2007).



Obrázek 11: Kvercetin

3.4.3.2 Kaempferol

Dalším významným flavonolem je kaempferol (obr. 12). Je to žlutá sloučenina široce zastoupená v rostlinných odrůdách, která se využívá i v tradiční medicíně. Stejně jako kvercetin se i kaempferol vyskytuje ve formě glykosidů, ve spojení s cukry, jako je glukóza, ramnóza, galaktóza a rutinóza. Některé glykosidy kaempferolu se velmi běžně nalézají v přírodě (např. kaempferol-3-O-glukosid, také jinak nazývaný jako astragalin) (Calderon-Montano et al., 2011).

Kaempferol se nachází v mnoha jedlých rostlinách; *Allium ampeloprasum* (pór), *Allium cepa* (cibule), *Allium schoenoprasum* (pažitka), *A Armoracia rusticana* (křen), *Brassica campestris* (čínské zelí), *Brassica juncea* (hořčice), *Brassica oleracea* (brokolice, růžičková kapusta, zelené zelí a kale), *Camellia sinensis* (čaj), *Citrus paradisi* (grapefruit), *Cucumis sativus* (okurka), *Fragaria vesca* (jahoda), *Lactuca sativa* (salát), *Malus domestica* (jablko), *Olea europaea* (olivový olej), *Petroselinum crispum* (petržel), *Phaseolus vulgaris*

(zelené fazole), *Prunus persica* (broskev), *Raphanus sativus* (ředkvičky), *Rubus fruticosus* (ostružiny), *Rubus idaeus* (malina), *Solanum lycopersicum* (rajčata), *Solanum tuberosum* (brambory), *Spinacia oleracea* (špenát) a *Vitis vinifera* (hrozny) (Yang et al., 2008).

Wang et al. (2006) hodnotili antioxidační aktivitu některých flavonoidů a zjistili, že kaempferol je jedním z nejsilnějších zhášečů pro hydroxylový radikál a také účinným zhášečem superoxidu $O_2^{\bullet-}$. Schopnost kaempferolu snížit hladinu superoxidu na nízké koncentrace může hrát důležitou roli v antioxidační aktivitě (Klaunig and Kamendulis, 2004). Superoxid se běžně převádí na peroxid vodíku H_2O_2 za účasti enzymu superoxid-dismutáza. Peroxid vodíku může být přeměněn na vysoce reaktivní hydroxylový radikál $HO\bullet$. Ten způsobuje poškození DNA, bílkovin a lipidů (Wang et al., 2006).

Antioxidační aktivita kaempferolu byla pozorována v několika studiích *in vivo*. Zjistilo se například, že kaempferol snižuje akumulaci intracelulárního ROS a zvyšuje přežití *Caenorhabditis elegans* (Háďátka obecné) (Kampkotter et al., 2007). Extrakt z *Capparis spinosa* (Kapara trnitá), který obsahoval deriváty kaempferolu, vykazoval významnou antioxidační aktivitu, když byl aplikován topicky u zdravých dobrovolníků (Bonina et al., 2002). Sanz et al. (1994) ošetřovali myši kaempferol-3-O-galaktosidem po intoxikaci brombenzenem a pozorovali, že tento flavonoid snižuje jaterní produkty peroxidace lipidů a zvyšuje hladinu redukovaného glutathionu. Intraperitoneální injekce extraktu z *Crassocephalum crepidioides*, který obsahoval kaempferolové glykosidy, vykazoval silný antioxidační účinek a zabránil hepatotoxicitě vyvolané galaktosaminem a lipopolysacharidy u potkanů (Aniya et al., 2005). U extraktu z *Ginkgo biloba* (Jinan dvoulaločný), který obsahuje deriváty kaempferolu a kvercetin, je také uváděno, že má antioxidační účinky *in vivo* (Hibatallah et al., 1999).

Možná souvislost mezi konzumací potravin obsahujících kaempferol a sníženým rizikem vzniku některých chorob, včetně nádorových a kardiovaskulárních onemocnění, byla hodnocena v několika studiích. Některé zhodnotily vztah mezi konzumací potravin bohatých na kaempferol a rizikem vzniku různých nádorových onemocnění.

Cui et al. (2008) provedli studii hodnotící soustavu 558 případů rakoviny plic oproti skupině 837 kontrol a uvádějí, že konzumace potravin bohatých na kaempferol (čaj, fazole, brokolice, špenát, jablka a jahody; přibližně 2 mg kaempferolu/den) byla pozitivně spojena se sníženým rizikem vzniku rakoviny plic. Garcia-Closas et al. (1998) provedli studii hodnotící soustavu 103 případů oproti skupině 206 nemocničních kontrol. Také tato studie dochází k pozitivním souvislostem mezi vysokým příjmem kaempferolu a současně nižším výskytem rakoviny plic. O rok později byla provedena další studie s 354 případy rakoviny žaludku

a 354 kontrolami, která zjistila, že konzumace potravin obsahujících kaempferol (cibule, zelené fazole, jablka, hrozny a jahody) byla spojena se sníženým rizikem vzniku rakoviny žaludku (Garcia-Closas et al., 1999). Nöthlings et al. (2007) provedli studii s cílem zhodnotit možnou souvislost mezi konzumací potravin obsahujících kaempferol (čaj, jablka, cibule a jiná zelenina) a rizikem rakoviny slinivky břišní u 183518 lidí. Po 8 letech sledování autoři zjistili, že spotřeba kaempferolu byla nepřímo spojena s rizikem vzniku rakoviny slinivky břišní (střední příjem kaempferolu byl 3,89 mg/den). Vztah mezi příjmem potravin bohatých na kaempferol (brokolice, kale a čaj) a výskytem epiteliálního karcinomu vaječnicků byl hodnocen u 66940 žen. Studie zjistila, že kaempferol byl spojen se 40% snížením četnosti epiteliálního karcinomu vaječnicků (průměrný příjem byl 11 mg kaempferolu/den) (Gates et al., 2007).

Z epidemiologických údajů vyplývá, že konzumace potravin bohatých na kaempferol může snížit riziko vzniku některých typů rakoviny, včetně rakoviny plic (Garcia-Closas et al., 1998, Cui et al., 2008), rakoviny žaludku (Garcia-Closas et al., 1999), rakoviny pankreatu (Nothlings et al., 2007) a rakoviny vaječnicků (Gates et al., 2007).

Nejčastější pohled na karcinogenezi (somatická mutační teorie rakoviny) se domnívá, že rakovina je způsobena změnami DNA (Vogelstein and Kinzler, 2004). Je všeobecně uznáváno, že tvorba maligního nádoru vyžaduje, aby nádorové buňky získaly několik schopností, jako je rezistence na apoptózu, zvýšená angiogeneze nebo kapacita invaze a metastázy (Hanahan and Weinberg, 2000, Hahn and Weinberg, 2002). Rozvoj rakoviny vyžaduje, aby nádorové buňky vyvinuly rezistenci na apoptózu a bylo zjištěno, že kaempferol může apoptózu indukovat (Brusselmans et al., 2005). Při rozvoji zhoubných nádorů bývá doprovodným jevem angiogeneze (tvorba nových krevních cév). U maligních nádorů je známo, že aktivují angiogenezi a ukázalo se, že kaempferol inhibuje angiogenezi in vitro (Kim et al., 2006, Ahn et al., 2009, Schindler and Mentlein, 2006). Je známo, že metastatické šíření primárních nádorů představuje přibližně 90% všech úmrtí na rakovinu; proces, kterým buňky z lokalizovaného nádoru napadají sousední tkáň a metastazují do vzdálených orgánů, může proto být nejvíce klinicky relevantním procesem podílejícím se na karcinogenezi (Christofori, 2006). Experimentální údaje ukázaly, že kaempferol může inhibovat tento proces (Shen et al., 2006, Phromnoi et al., 2009, Labbe et al., 2009).

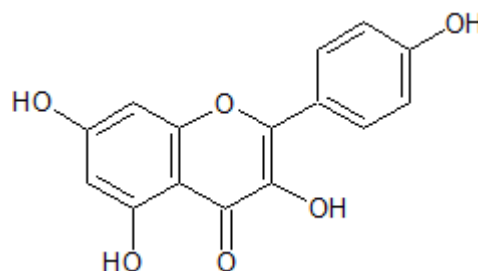
Většina chemických karcinogenů musí být enzymaticky aktivována, aby se stala genotoxickou, a enzymy cytochromu P450 jsou nejvýznamnějšími enzymy podílejícími se na takové aktivaci (Guengerich and Shimada, 1998). Některé studie (Chang et al., 2006, Chaudhary and Willett, 2006) ukázaly, že kaempferol může inhibovat enzymy

cytochromu P450 a zabránit tak aktivaci karcinogenních činidel. Bylo také zjištěno, že tento flavonoid působí jako silný inhibitor arylového uhlovodíkového receptoru (AhR); tento receptor je u lidí aktivován karcinogeny přítomnými ve znečištěném ovzduší a cigaretovém kouři. Autoři pozorovali, že kaempferol také inhiboval schopnost kondenzátu cigaretového kouře indukovat růst immortalizovaných plicních epiteliálních buněk (Puppala et al., 2007).

Několik studií (Hertog et al., 1993, Geleijnse et al., 2002, Marniemi et al., 2005) hodnotilo vztah mezi konzumací potravin bohatých na kaempferol a rizikem vzniku, vývoje a úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. Tyto studie ukázaly, že konzumace potravin s obsahem kaempferolu byla spojena s nižší úmrtností na srdeční onemocnění, konkrétně infarktu myokardu, a s nižším výskytem cerebrovaskulárních onemocnění. Ochranná úloha kaempferolu u kardiovaskulárních onemocnění může být zprostředkována různými mechanismy. Vzhledem k tomu, že jsou známy kardiovaskulární rizikové faktory jako oxidační stres a záněty, má smysl uvažovat o tom, že antioxidační a protizánětlivá vlastnost kaempferolu může hrát rozhodující úlohu v tomto ochranném účinku (Dhalla et al., 2000, Willerson and Ridker, 2004). Schopnost kaempferolu zabránit ateroskleróze může být zprostředkována například schopností kaempferolu zabránit oxidaci LDL (Tu et al., 2007).

Možnou souvislost mezi spotřebou flavonoidů (kvercetin, kaempferol, myricetin, apigenin a luteolin) a úmrtností na srdeční onemocnění studovali Hertog et al. (1993) u 805 mužů ve věku 65 – 84 let. Studie dokázala, že konzumace potravin obsahujících flavonoidy (černý čaj, cibule a jablka) byla spojena se sníženou úmrtností na srdeční onemocnění, zejména infarktu myokardu. Geleijnse et al. (2002) provedli studii s 4807 lidmi sledovanými po dobu 5,6 roku a vypožadovali, že vysoký příjem čaje (zdroj kaempferolu) byl nepřímo spojen s nižším výskytem infarktu myokardu. Souvislost mezi příjmem potravin bohatých na kaempferol a rizikem onemocnění srdce byla rovněž analyzována ve studii u 66360 žen sledovaných po dobu 12 let. Tato studie zjistila, že u žen s vyšším příjmem jídel obsahujících kaempferol (brokolice, cibule, hrozny, jablka a čaj) bylo zjištěno slabé snížení rizika úmrtí na onemocnění srdce (Lin et al., 2007). Ve studii s 361 muži a 394 ženami ve věku 65 – 99 let, kteří byli sledováni až po dobu 10 let, byla spotřeba kaempferolu také spojena se snížením relativního rizika vzniku akutního infarktu myokardu (Marniemi et al., 2005). Souvislost mezi příjmem potravy obsahující kaempferol (jablka, grapefruity, cibule, džusy a pomeranče) a rizikem cerebrovaskulárních onemocnění byla hodnocena ve studii u 10054 osob. Tato studie ukázala, že výskyt těchto onemocnění byl nižší při vyšším příjmu kaempferolu (průměrný příjem byl 0,5 mg kaempferolu/den). Tyto údaje naznačují, že vyšší spotřeba potravin obsahujících

kaempferol může snížit riziko vzniku některých cerebrovaskulárních poruch (Knekt et al., 2002).



Obrázek 12: Kaempferol

3.4.3.3 Hesperidin

Na rozdíl od jiných flavonoidů (flavonoly a flavony) nacházejících se v širokém spektru potravin, jsou flavanony v naší stravě přítomné téměř výlučně v citrusových plodech a v menší míře v rajčatech a některých aromatických bylinách (máta) (Chanet et al., 2012). Obecně platí, že flavanony jsou glykosylovány disacharidem v poloze 7. Mezi flavanony patří i hesperidin (obr. 13). Ten se nachází například v pomerančích a jeho disacharidem je zde rutinóza, která nepropůjčuje sloučenině žádnou chuť (Berhow, 1998). Epidemiologické studie (Knekt et al., 2002, Arts and Hollman, 2005, Devore et al., 2012, Gao et al., 2012) uvádějí inverzní vztah mezi příjmem hesperidinu a rizikem neurologických poruch, kardiovaskulárních onemocnění a některých chronických onemocnění.

Hesperidin je potravinářská forma hesperitinu (Garg et al., 2001). Poprvé byl hesperidin izolován v roce 1828 francouzským chemikem Lebretonem z vnitřní houbovitě části kůry pomeranče a od té doby byl nalezený i v citronech a jiných citrusových plodech (Manthey and Grohmann, 1998). Vysoká koncentrace hesperidinu se nachází v *Citrus sinensis* (Pomerančovník čínský) ($15,25 \pm 8,21$ mg/100 g čerstvého ovoce) a *Citrus reticulata* (Mandarinka obecná) ($19,26 \pm 11,56$ mg/100 g čerstvého ovoce) (Peterson et al., 2006). Hesperidin je také jednou z primárních složek Chenpi, což je tradiční čínské koření, využívané i v tradiční čínské medicíně na zánětlivá onemocnění, alergie a u jaterních onemocnění, a je vyrobeno z kůry mandarinky Satsuma (Yamada et al., 2006a).

Kardiovaskulární onemocnění představují jednu z hlavních příčin úmrtí ve vyspělých zemích (Vauzour et al., 2010). Experimentální data prokázala účinky hesperidinu antihypertenzní, snižující hladinu lipidů, inzulínově senzitivní, antioxidační a protizánětlivé,

kteře by mohly vysvětlit jeho ochranný vliv na kardiovaskulární systém (Jung et al., 2004, Akiyama et al., 2009, Akiyama et al., 2010).

Jedním z onemocnění je diabetes mellitus. Abnormální regulace glukózy je klíčovou patologickou událostí u onemocnění diabetes mellitus. Předklinické studie (Jung et al., 2004, Akiyama et al., 2009, Akiyama et al., 2010) prokázaly, že hesperidin normalizoval metabolismus glukózy změnou aktivit enzymů regulujících glukózu a snížil hladiny lipidů u hlodavců s diabetem typu 1 i u typu 2. Navíc také potencoval antioxidační obranný systém a potlačil produkci prozánětlivých cytokinů. Jednou z významných komplikací diabetu typu 1 a typu 2 je diabetická retinopatie (DR), hlavní příčina vzniku slepoty u středněvěkých a starších lidí (Moss et al., 1998). U potkanů s diabetem (indukovaným streptozotocinem) byla léčba hesperidinem v dávce 100 a 200 mg/kg po dobu dvanácti týdnů. Výsledkem bylo utlumení sítnicových a plazmových abnormalit pomocí antiangiogenních, protizánětlivých a antioxidačních účinků (Shi et al., 2012). Anti-DR účinek byl také prokázán ve studii Kumara et al. (2013), kdy docházelo k léčbě hesperidinem v dávce 100 mg/kg po dobu čtyř týdnů.

Orální podání G-hesperidinu v dávce v rozmezí od 10 do 50 mg/kg vedlo ke snížení systolického krevního tlaku u spontánně hypertenzních potkanů, maximální účinnosti bylo dosaženo dávkováním 30 mg/kg (Yamamoto et al., 2008a). Hypotenzní účinky G-hesperidinu jsou spojeny se zvýšenou endoteliální dysfunkcí prostřednictvím zvýšení relaxace závislé na endotelu, zvýšením biologické dostupnosti NO a inhibicí exprese nikotinamidadeninukleotidfosfát (NADPH) oxidázy v cévách (Yamamoto et al., 2008a, Yamamoto et al., 2008b, Ikemura et al., 2012).

Infarkt myokardu je poškození a odúmrť srdečního svalu z náhlého zablokování koronární arterie krevní sraženinou nebo zúžením. Hypercholesterolemie se považuje za zásadní riziko pro progresi koronární aterosklerózy a je spojena se zvýšením výskytu myokardiální ischémie a dalších srdečních příhod (Smith et al., 1992). Bylo zjištěno, že intravaskulární hesperidin u potkanů (indukovaných izoproterenolem) snižuje zvýšenou hladinu cholesterolu v plazmě, LDL-cholesterolu, triglyceridů, mastných kyselin a fosfolipidů, a snižuje hladinu HDL-cholesterolu (HDL – vysokodenzitní lipoprotein) (Selvaraj and Pugalendi, 2012). V jiné studii (Wang et al., 2011), která používala krysy krmené potravou s vysokou hladinou cholesterolu, léčba hesperidinem zlepšila hypercholesterolemii a stav steatotické („ztučnělé“) jaterní tkáň tím, že inhibovala syntézu a absorpci cholesterolu.

Funkce endotelu těsně řídí vaskulární reaktivitu. Endoteliální dysfunkce se týká poškození vasorelaxace závislé na endotelu, které je způsobeno ztrátou biologické aktivity oxidu dusnatého NO ve stěně cévy (Cai and Harrison, 2000). V náhodné, kontrolované studii

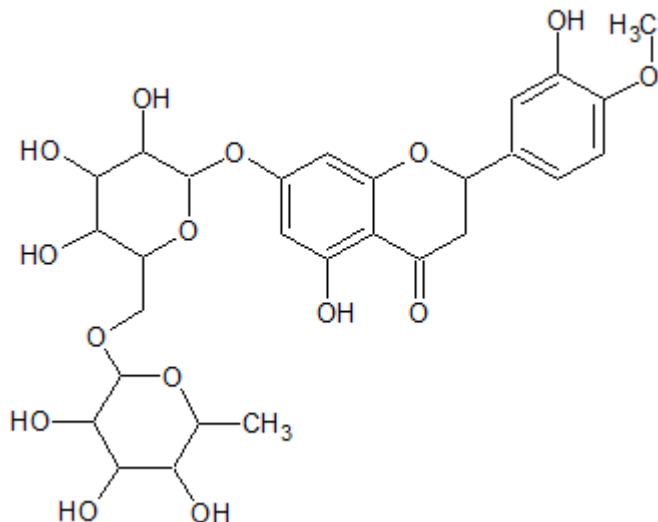
(Morand et al., 2011) docházelo po čtyři týdny ke konzumaci hesperidinu (292 mg, což odpovídá množství nalezenému v 500 ml pomerančového džusu). To mělo za následek výrazně nižší diastolický krevní tlak ve srovnání s hodnotou měřenou po konzumaci placebo u zdravých jedinců s nadváhou. Další analýza ukázala, že příjem hesperidinu (292 mg denně po dobu čtyř týdnů) má tendenci měnit expresi genu v bílých krvinkách na protizánětlivý a aterogenní profil (Milenkovic et al., 2011).

Alzheimerova choroba je progresivně neurodegenerativní porucha, která je charakterizována patologickou akumulací β -amyloidu (Li et al., 2013a). Nadměrné ukládání β -amyloidu v mozku vyvolává různé cytotoxické účinky v neuronálních buňkách tím, že vyvolá mitochondriální dysfunkci. Podle Wanga et al. (2013) 20 μ M β -amyloidu zvýšilo apoptotickou smrt v neuronálních buňkách, přičemž celková apoptóza zasáhla přibližně 32 % buněk za 24 hodin. Tento jev byl výrazně inhibován hesperidinem (10 – 50 μ M), obrátil mitochondriální dysfunkci indukovanou beta-amyloidem, došlo k otevření pórů mitochondriální permeability, ke zvýšení volného intracelulárního vápníku a k produkci ROS. Nedávná předklinická studie na myších (Li and Schluesener, 2016) ukázala, že po poměrně krátké desetidenní léčbě, při podávání hesperidinu v dávce 100 mg/kg, se výrazně zhoršila sociální interakce a hnízdění, ale zároveň došlo ke znatelnému útlumu v ukládání β -amyloidu, což naznačuje, že by se tato metoda dala považovat za slibnou terapeutickou volbu humánní Alzheimerovy choroby nebo dokonce i jiných neurodegenerativních onemocnění.

Parkinsonova nemoc je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním v celosvětovém měřítku a je důsledkem progresivní ztráty neuronů v části mozku substantia nigra (Li et al., 2013b). V neuronálních buňkách indukovaných rotenonem (pesticid, který inhibuje mitochondriální komplex) byla podáváním 20 μ g hesperidinu významně snížena produkce ROS (Tamilselvam et al., 2013), což mohlo být způsobeno přímým zachytáváním ROS. Navíc další potenciální ochranné mechanismy, jako je schopnost hesperidinu zvýšit obsah buněčného glutathionu, také přispívají k jeho ochrannému účinku před oxidačním stresem (Gaur and Kumar, 2010).

Zvýšená pozornost je věnována časným změnám metabolismu sacharidů v nádorové tkáni (Bannasch et al., 1980). U potkanů s karcinomem prsu indukovaných 7,12-dimethylbenz(a)antracemem se účinnost enzymů metabolizujících sacharidy (hexokináza, fosfoglucoizomeráza a aldoláza) dramaticky zvýšila a naopak účinnost glukóza-6-fosfatázy a fruktóza-1,6-difosfatázy se snížila. Podávání hesperidinu v dávce 30 mg/kg po dobu 45 dnů však významně obnovilo tyto enzymy na normální hladiny, čímž se přerušila dodávka energie do neoplastických tkání. Kromě toho hesperidin pozměnil lipidové profily díky svému

inhibičnímu efektu zhášením volných radikálů a zvýšil aktivitu adenosintrifosfatáz (ATPázy) díky ochranným účinkům na membránovou permeabilitu a stabilizačnímu potenciálu (Nandakumar et al., 2014).



Obrázek 13: Hesperidin

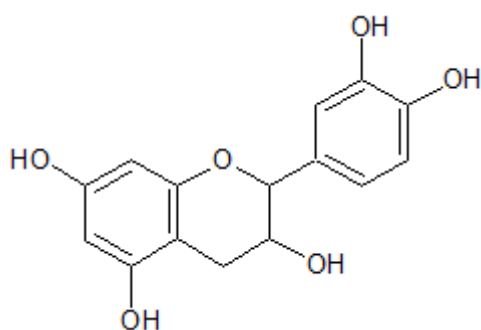
3.4.3.4 Katechiny

Katechiny tvoří skupinu fenolových sloučenin patřících do třídy flavonoidů (konkrétně flavanolů) přítomných ve vysokých koncentracích v různých rostlinných odrůdách, zelenině a nápojích (tab. 3). Přestože katechiny nejsou pro lidskou výživu nezbytné, přispívají ke zlepšování lidského zdraví tím, že napomáhají předcházení různým chorobám. Jedněmi z hlavních zdrojů katechinů jsou ovoce (hrozny, jablka, hrušky, třešně) a také zelený čaj (Kondo et al., 2002).

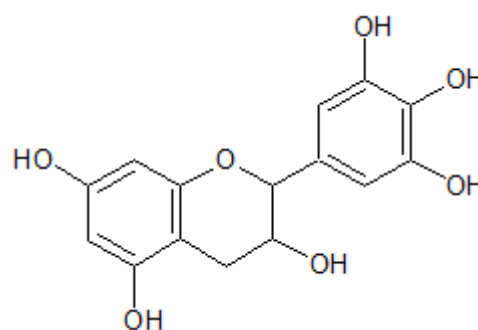
Tabulka 3: Zastoupení katechinů v různých potravinách (Gadkari and Balaraman, 2015)

Potravina (100 g)	Katechiny (mg)	Potravina (100 g)	Katechiny (mg)
Jablko	20 – 43	Cider	4
Meruňka	10 – 25	Hrozny	3 – 17,5
Fazole	35 – 55	Zelený čaj	10 – 80
Černý čaj	6 – 50	Broskev	5 – 14
Ostružina	9 – 11	Malina	2 – 48
Třešně	5 – 22	Červené víno	8 – 30
Čokoláda	46 – 61	Jahoda	2 – 50

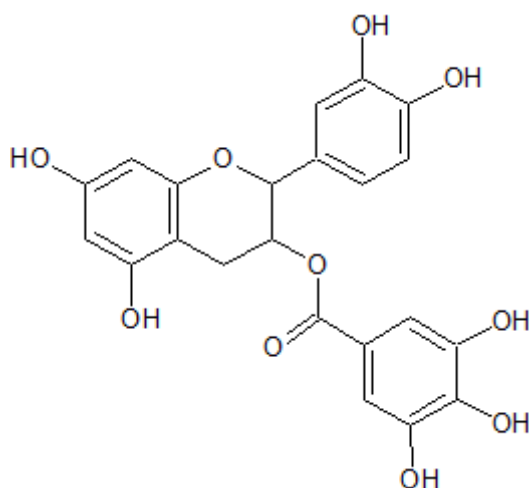
Mezi hlavní katechiny patří epikatechin (EC) (obr. 14), epigallokatechin (EGC) (obr. 15) epikatechin gallát (ECG) (obr. 16), a epigallokatechin gallát (EGCG) (obr. 17) (Gupta et al., 2008).



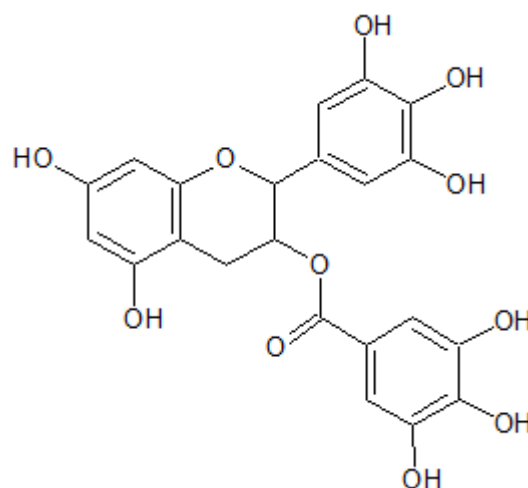
Obrázek 14: Epikatechin



Obrázek 15: Epigallokatechin



Obrázek 16: Epikatechin gallát



Obrázek 17: Epigallokatechin gallát

Zelený čaj je bohatý na fenolové sloučeniny, obsahuje flavonoly, flavonoidy a fenolové kyseliny; tyto sloučeniny mohou představovat až 30 % jeho suché hmotnosti (Khalaf et al., 2008). Jsou přítomny v menších množstvích také v jiných potravinách, jako je červené víno, čokoláda, bobule a jablka (Cabrera et al., 2006). V laboratorních testech se ukázalo, že katechiny přítomné v čajových listech brání růstu rakovinných buněk (Arts et al., 1999). Yangova studie (2000) na zvířatech dokládá, že katechiny zeleného čaje inhibují karcinogenezi kůže, plic, jícnu, žaludku, jater, tenkého střeva, tlustého střeva, močového měchýře, prostaty a prsních žláz. Mittal et al. (2004) zkoumali EGCG a zjistili, že reguluje telomerázu v buňkách lidského karcinomu prsu, což následně vede k potlačení životaschopnosti buněk a indukci apoptózy. Tímto výzkumem byl poskytnut případný molekulární základ pro možný

vývoj EGCG jako nového chemopreventivního a farmakologicky bezpečného činidla v boji proti rakovině prsu.

Van Praag et al. (2007) zoumali EC (vyskytující se v borůvkách, čaji, hroznech, kakau) a došli k závěru, že jeho konzumace zlepšuje paměť u laboratorních zvířat. EC může tedy představovat důležitou prekurzorovou molekulu pro nové léky zvyšující aktivitu mozku, zejména pak paměť a schopnost učení (Vauzour et al., 2008).

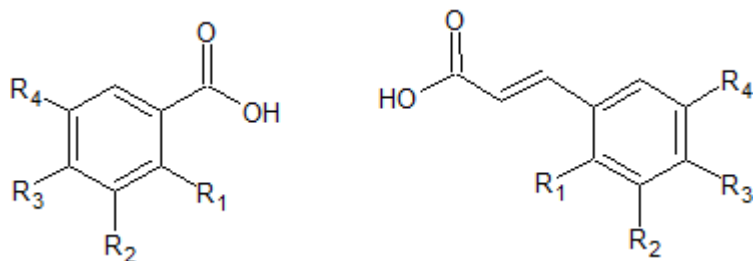
Studie (Zhang et al., 2012) zkoumající vliv spotřeby nápojů ze zeleného čaje (obohacených o katechiny) zjistila, že konzumace těchto nápojů po dobu 12 týdnů vyvolala ztrátu viscerálního tuku u dospělých Číňanů, kteří měli vysoký podíl břišního viscerálního tuku. Studie na myších (Han et al., 1999, Jin et al., 2013), které konzumovali stravu s vysokým obsahem tuků, také uvádějí redukční účinek čaje Oolong a černého čaje na snížení hmotnosti.

3.4.4 Fenolové kyseliny

Fenolové kyseliny jsou hydroxylové deriváty dvou karboxylových kyselin s jedním benzenovým jádrem, benzoové a skořicové kyseliny (obr. 18) (tab. 4) (tab. 5) (Zhang and Tsao, 2016). Existují prakticky ve všech rostlinných potravinách (ovoce, zelenina a obilniny) a jsou rozptýleny v rostlinných semenech, listech, kořenech a stoncích (Robbins, 2003). Kávová, *p*-kumarová, vanilová, ferulová a protokatechová kyselina jsou přítomné téměř ve všech rostlinách. Jiné kyseliny se nacházejí pouze ve vybraných potravinách nebo rostlinách (Shahidi et al., 1992). Pouze menší část existuje jako "volné kyseliny". Většina je spojena prostřednictvím esterové nebo etherové vazby buď se strukturními složkami rostliny (celulóza, lignin) (Andreasen et al., 2000, Lam et al., 2001), nebo s většími polyfenoly (flavonoidy) nebo menšími organickými molekulami (glukóza, chinová kyselina, maleinová kyselina nebo vinná kyselina) nebo jinými přírodními produkty (např. terpeny) (Klick and Herrmann, 1988, Winter and Herrmann, 1986).

Fenolové kyseliny jsou spojovány s barvou, smyslovými vlastnostmi, nutričními a antioxidačními vlastnostmi potravin (Maga, 1978). Svou antioxidační vlastnost mají díky reaktivitě fenolové části (hydroxylový substituent na benzenovém jádře). Substituenty na aromatickém kruhu ovlivňují stabilizaci sloučeniny, a tím ovlivňují i schopnost fenolových kyselin zneškodňovat volné radikály. Různé kyseliny proto mají odlišnou antioxidační aktivitu (RiceEvans et al., 1996, Chalas et al., 2001).

Vzhledem k jejich všudypřítomnosti v potravinách rostlinného původu lidé konzumují fenolové kyseliny denně. Odhadovaná spotřeba je 25 mg – 1 g denně v závislosti na stravě (ovoce, zelenina, obilí, čaj, káva, koření) (Clifford, 1999).



Obrázek 18: Základ pro hydroxybenzoové a hydroxyskořicové kyseliny

Tabulka 4: Hydroxybenzoové kyseliny (Stalikas, 2007)

Kyselina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Benzoová	H	H	H	H
<i>p</i> -hydroxybenzoová	H	H	OH	H
Vanilová	H	OCH ₃	OH	H
Gallová	H	OH	OH	OH
Protokatechová	H	OH	OH	H
Synergová	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
Gentisová	OH	H	H	OH
Veratrická	H	OCH ₃	OCH ₃	H
Salicylová	OH	H	H	H

Tabulka 5: Hydroxyskořicové kyseliny (Stalikas, 2007)

Kyselina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Skořicová	H	H	H	H
<i>o</i> -kumarová	OH	H	H	H
<i>m</i> -kumarová	H	OH	H	H
<i>p</i> -kumarová	H	H	OH	H
Ferulová	H	OCH ₃	OH	H
Sinapová	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
Kávová	H	OH	OH	H

3.4.4.1 Kávová kyselina

Kávová kyselina je hydroxyderivátem skořicové kyseliny. Je široce rozšířena v rostlinách a obvykle se vyskytuje ve formě různých derivátů; glykosidů, amidů, esterů a esterů cukrů. (Touaibia et al., 2011)

Bylo prokázáno, že kávová kyselina má ochranné účinky na α -tokoferol (Laranjinha et al., 1996). Navíc její kombinace s jiným produktem, například chlorogenovou kyselinou, vykazovala mnohem silnější antioxidační aktivitu v různých systémech (Fukumoto and Mazza, 2000).

Přírodní fenolové antioxidanty včetně kávové kyseliny si získaly pozornost také jako slibné fotoprotektanty, které se používají v přípravcích pro péči o pleť, a to díky své antioxidační aktivitě (Yamada et al., 2006b).

Různé přírodní antioxidanty, včetně kávové kyseliny, byly testovány za účelem vyhodnocení redukce cytotoxicity (indukované peroxynitrem) v chondrosarkomových buňkách. Tato studie (Ketsawatsakul, 2007) ukázala, že strava bohatá na antioxidační sloučeniny je schopná omezit buněčnou cytotoxicitu. Analýza průtokovou cytometrií ukázala, že kávová kyselina a její deriváty dokázaly zachytit dlaždicové buňky karcinomu v ústní dutině ve fázi G2/M buněčného dělení. Tento účinek na nádorové buňky ukazuje, že tyto sloučeniny mohou být užitečné při orální rakovinové chemoterapii (Lee et al., 2005). Další studie (Koru et al., 2009) zkoumala vliv fenyl esteru kávové kyseliny (derivát kyseliny kávové) na myelomové buňky a bylo pozorováno, že inhibuje růst a způsobuje apoptózu myelomových buněk v závislosti na dávce a čase. Basic et al. (1998) zkoumali účinky fenylesteru kyseliny kávové a kávové kyseliny na nádorem postižené uzliny v plicích myši (uzliny byly vytvořeny injekcí živých nádorových buněk intravenózně). Vyzorovali, že fenylester kyseliny kávové a kávová kyselina výrazně snížili počet těchto nádorových uzlin. V *in vitro* studiích fenylester kyseliny kávové a kávová kyselina byly pro buňky silně cytotoxické.

Ačkoli mnoho studií demonstruje protinádorovou aktivitu kyseliny kávové, některé vykazují i opačné účinky. Karcinogenita nízkých hladin vybraných dietních antioxidantů (kyselina kávová, butylhydroxyanisol, sesamol, 4-methoxyfenol a katechol) byla zkoumána samostatně nebo v kombinaci ve dvouletém dlouhodobém experimentu. Výsledky ukazují, že i při nízkých dávkách mohou fenolové sloučeniny vykazovat aditivní/synergické účinky na karcinogenezi (Hirose et al., 1998).

3.4.4.2 Ferulová kyselina

Ferulová kyselina (4-hydroxy-3-methoxyskořicová kyselina) získala značnou pozornost při studiu čínské medicíny, neboť se ukázalo, že je jednou z účinných komponent v léčivých bylinách, jako je *Angelica sinensis* (Andělka čínská), *Cimicifuga heracleifolia* a *Lignsticum chuangxiong* (Sakai et al., 1999). Jedná se o kyselinu patřící mezi fenolové kyseliny všudypřítomnou v rostlinné říši, která může být v lidském těle absorbována v tenkém střevě a vylučována močí (Choudhury et al., 1999). Je jednou z nejvíce zastoupených fenolových kyselin v rostlinách, množství se pohybuje od 5 g/kg v pšeničných zrnech, přes 9 g/kg v cukrové řepě až po 50 g/kg v kukuřičném jádře (Rosazza et al., 1995, Kroon et al., 1997). V rostlinách se ferulová kyselina vyskytuje ve volné formě jen výjimečně. Obvykle se vyskytuje vázaná esterovou vazbou s polysacharidy v buněčné stěně, jako jsou arabinoxylany v travách, pektin ve špenátu a cukrové řepě a xyloglukany v bambusu (Iiyama et al., 1994).

V poslední době vzrůstá povědomí o bioaktivitě a možných přínosech hydroxyderivátů skořicové kyseliny (ferulové, kávové, p-kumarové a sinapové kyseliny). Ferulová kyselina vykazuje velmi dobrou antioxidační aktivitu vzhledem k peroxidu vodíku, superoxidu, hydroxylovému radikálu a volným radikálům oxidu dusičitého. Ou a Kwok (2004) vyzorovali, že kyselina ferulová v koncentraci 250 mg/l zachytí 92,5% hydroxylových radikálů v reakčním systému Fenton.

Zhang et al. (1998) za použití pulsní radiolýzy ukázali, že deriváty hydroxyskořicové kyseliny, včetně ferulové kyseliny, dokáží zachytit a zneškodnit radikály oxidu dusičitého. Ferulová kyselina nejen zachytává volné radikály, ale také zvyšuje aktivitu enzymů, které jsou odpovědné za vylučování volných radikálů, a inhibuje enzymy, které katalyzují tvorbu volných radikálů. Kayahara et al. (1999) vyzkoumali, že kyselina ferulová a její aminokyselinové deriváty vykazují silnou tyrosinázovou inhibiční aktivitu a aktivitu podobnou superoxidodismutáze.

Mori et al. (1999) studovali účinky ferulové kyseliny na rakovinu orální oblasti u potkanů tím, že jim po vystavení 4-nitrochinolin-1-oxidu přidávali ferulovou kyselinou do stravy v dávce 0,5 g/kg a do pitné vody v dávce 0,02 g/kg po dobu 5 týdnů. Zjistili, že výskyt karcinomu jazyka byl při ukončení experimentu (32 týdnů) výrazně nižší než u skupiny s karcinogenem samotným. Výsledky naznačují, že ferulová kyselina má chemopreventivní účinek na rakovinu v dutině ústní. Někteří vědci se zaměřili na protinádorovou aktivitu ferulové kyseliny na karcinom tlustého střeva. Kawabata et al. (2000) zkoumali modifikační účinky dietního podávání ferulové kyseliny na karcinogenezi střev u potkanů (indukovanou azoxymethanem).

Po 35 týdnech měli potkani, kterým byla podávána ferulová kyselina během počáteční fáze v dávkách 0,25 a 0,5 g/kg, nižší incidence karcinomu tlustého střeva než ti, kterým byl podáván samotný azoxymethan. Také bylo zjištěno, že ferulová kyselina může u potkanů indukovaných azoxymethanem zvýšit aktivity detoxikačních enzymů, konkrétně glutathion-S-transferázy v játrech a chinon-reduktázy v játrech a sliznici tlustého střeva. Tyto výsledky naznačují, že detoxikační enzymy souvisejí s blokujícím účinkem ferulové kyseliny u karcinogeneze střev indukované azoxymethanem. Vzhledem k tomu, že volné radikály hrají důležitou roli ve vývoji rakoviny, protinádorové účinky některých antioxidantů jsou přičítány jejich schopnosti odstraňovat volné radikály (Kawabata et al., 2000).

Byliny bohaté na ferulovou kyselinu jsou již dlouho používány v tradiční čínské medicíně k léčbě trombózy. Agregace trombocytů, jeden z mechanismů, které se podílejí na nápravě poranění krevních cév, může ale také souviset s onemocněním nazývaným trombóza. Rozvoj sloučeniny schopné inhibovat agregaci destiček může tedy poskytnout terapeutické účinky (Ou and Kwok, 2004). Dalším ze zkoumaných kardiovaskulárních onemocnění je ateroskleróza. Hiramatsu et al. (1990) testovali antioxidační účinek γ -oryzanolu (sloučenina obsahující mimo jiné i směs esterů ferulové kyseliny) u hypercholesterolemických králíků s cílem určit jeho účinky na vývoj aterosklerózy. Zjistili, že začlenění oleátu do cholesterylesteru makrofágu bylo ve skupině léčené γ -oryzanollem významně sníženo ve srovnání s neléčenou skupinou. Sakamoto et al. (1987) také pozorovali, že aterogenní index byl snížen při intravenózním podávání ferulové kyseliny, když byli potkani krmeni stravou s vysokým obsahem cholesterolu.

3.4.4.3 Gallová kyselina

Gallová kyselina je přirozeně se vyskytující fenolová sloučenina ve zpracovaných nápojích, jako je červené víno a zelený čaj (Das Mohapatra et al., 2006). Je široce rozšířena v rostlinné říši, najdeme ji v listech, kořenech i kůře, také u rostlin s tvrdým dřevem (ořech, dub) (Prince et al., 2009). Vyskytuje se v bílém čaji, vlašských ořeších, ostružinách, angreštu, hřebíčku, octu a víně (Subramanian et al., 2015). Je známá pro svou přirozenou a silnou antioxidační, antimutagenní, antikarcinogenní, antialergickou, protizánětlivou, antivirovou, antibakteriální a antiaterosklerotickou aktivitu. Také je uváděno, že gallová kyselina má prooxidační vlastnosti v závislosti na koncentraci a přítomnosti kovových iontů. Prooxidační vlastnosti gallové kyseliny byly uznány jako induktor apoptózy rakovinných buněk. Rovněž bylo zjištěno, že indukuje apoptózu některých nádorových buněk a hraje důležitou roli při prevenci maligní transformace a vývoje rakoviny *in vivo* (Urizzi et al., 1999, Li et al., 2011,

Verma et al., 2013). Při zkoumání účinků na rakovinné buňky bylo zjištěno, že gallová kyselina vykazuje cytotoxické účinky proti rakovinným buňkám bez poškození normálních buněk (Beniwal et al., 2013).

Bylo také zjištěno, že gallová kyselina vykazuje antibakteriální vlastnosti proti širokému spektru patogenů, včetně *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumonia* (Vaquero et al., 2007).

Veluri et al. (2006) identifikovali gallovou kyselinu jako jednu z fenolových sloučenin s antikarcinogenní vlastností. Gallová kyselina velmi silně inhibovala růst rakovinných buněk prostaty. Zjistilo se také, že deriváty gallové kyseliny způsobují apoptózu rakovinných buněk prostaty. Liu et al. (2013) také testovali antikarcinogenní vlastnost gallové kyseliny na rakovinných buňkách prostaty. Bylo zjištěno, že procento životaschopných buněk při léčbě gallovou kyselinou se snižuje v závislosti na čase a dávkování (50, 100, 200 μM). Yoshioka et al. (2000) studovali antikarcinogenní účinek gallové kyseliny na lidské buňky adenokarcinomu tlustého střeva. Po léčbě gallovou kyselinou došlo k fragmentaci DNA na oligonukleosomální fragmenty. Výskyt apoptotických tělísek ukázal, že gallová kyselina vyvolala apoptózu. Její účinnost na buňky byla závislá na koncentraci a čase. Khaledi et al. (2011) zjišťovali cytotoxický účinek indolových derivátů na bázi gallové kyseliny v koncentraci 19,2 μM . Cytotoxická aktivita sloučenin byla hodnocena proti buněčné linii lidského karcinomu tlustého střeva. Po léčbě deriváty gallové kyseliny došlo k poklesu životaschopnosti rakovinných buněk.

3.4.5 Ostatní fenolové látky

3.4.5.1 Resveratrol

Resveratrol (RVT) (obr. 19) je polyfenol přítomný v hroznech a některých dalších potravinách. Uvádí se, že zvyšuje očekávanou délku života mnoha druhů (Baur and Sinclair, 2006, Timmers et al., 2012). Navíc RVT vykazuje některé protinádorové vlastnosti (Namasivayam, 2011, Ndiaye et al., 2011), má antioxidační a protizánětlivé vlastnosti (Csiszar, 2011), také byl prokázán ochranný účinek před neurodegenerativními procesy (Richard et al., 2011, Quincozes-Santos and Gottfried, 2011), metabolickými onemocněními (jako je diabetes (Szkudelski and Szkudelska, 2011, Bagul et al., 2012) a kardiovaskulárními onemocněními (Petrovski et al., 2011) v modelech *in vitro* i na zvířatech.

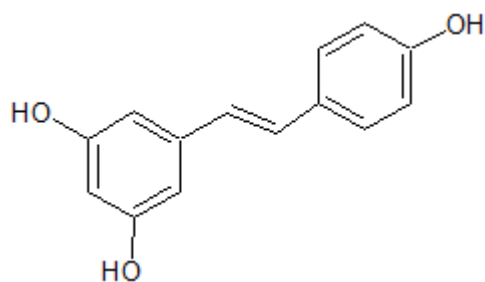
Velké naděje byly vkládány do potenciálních kardioprotektivních účinků RVT. Tato myšlenka byla posílena tím, že při vysokých koncentracích metabolitů RVT v moči jsou

kardiovaskulární rizikové faktory u vysoce rizikových pacientů sníženy (Zamora-Ros et al., 2012). Na druhou stranu by se ale RVT mohl nepřímo účastnit na poškození glukózy a/nebo lipidů (Frombaum et al., 2012).

Klinická data o účincích RVT na kardiovaskulární systém u lidské populace jsou nyní k dispozici. Několik studií uvádí příznivý účinek RVT na průtok krve. Jeho působení může být mimořádně rychlé, protože jediná dávka může zvýšit tok krve v mozku v průběhu výkonu práce na konci 45 – minutové absorpční fáze. Tento účinek je doprovázen zvýšenou extrakcí kyslíku, jak naznačuje zvýšená koncentrace deoxyhemoglobinu. Byly testovány dvě dávky (250 a 500 mg) a změny cerebrálního průtoku krve byly závislé na dávce (Kennedy et al., 2010). Cévní účinky byly také hlášeny po podávání denních dávek RVT ve výši 100 mg po dobu 3 měsíců (podávané v modifikované formě, která byla mikroenkapsulována v rostlinných škrobech a dextrinech). Zvýšený průtok krve tkáněmi byl pozorován u pacientů s metabolickým syndromem (Fujitaka et al., 2011). U pacientů po infarktu myokardu, kteří dostávali 10 mg "čisté" sloučeniny, byl také pozorován zvýšený srdeční průtok krve (Magyar et al., 2012). Ve studii Timmersa et al. (2011) byl podáván modifikovaný RVT denně po dobu jednoho měsíce. Systolický krevní tlak a střední arteriální tlak se výrazně snížily (oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo), avšak diastolický krevní tlak zůstal nezměněn. Podobné výsledky zveřejnili Bhatt et al. (2012), i když ti pozorovali mírné variace diastolického krevního tlaku.

Další důležitá oblast výzkumu RVT je zaměřena na rakovinu. Oi et al. (2010) injekčně podali 6 až 8 týdnů staré myši dávku s lidskými pankreatickými karcinomovými buňkami. RVT byl podáván pětkrát týdně perorálně (10 nebo 50 mg/kg) po dobu 2 týdnů před injekcí lidských pankreatických karcinomových buněk a pak i po celou dobu experimentu, dokud velikost nádoru nedosáhla 1 cm³. RVT zmenšil velikost a snížil výskyt nádorů ve srovnání se zvířaty, kterým byla podávána kontrola. V podobné studii Harikumar et al. (2010) injektovali buňky s lidskými pankreatickými karcinomy do 4 týdnů starých samců myší. Po týdnu začal být podáván RVT denně v dávce 40 mg/kg po dobu 4 týdnů. Zjistili, že léčba RVT významně snižuje růst nádoru oproti myším, kterým byla podávána kontrola.

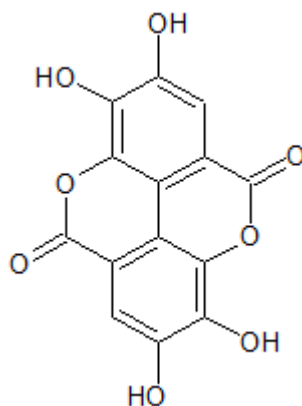
V klinické studii Chowa et al. (2010) byl zdravým jedincům podáván 1 g RVT po dobu 4 týdnů a byly měřeny hladiny lymfocytů nebo náhradní markery aktivních hladin enzymů podílejících se na karcinogenezi. Supplementace resveratrolu zvyšovala hladinu bílkovin nebo aktivity různých enzymů, které působí detoxikačně na karcinogeny (glutathion-S-transferáza a glukuronosyltransferáza), avšak významný nárůst byl dosažen pouze v případech, kdy hladiny enzymů byly na počátku nízké.



Obrázek 19: Resveratrol

3.4.5.2 Ellagová kyselina

Ellagová kyselina (obr. 20) je přirozeně se vyskytující fenolová sloučenina. Nachází se v mnoha druzích ovoce, ořechů a rostlinných extraktů ve formě hydrolyzovatelných taninů nazývaných ellagitaniny. Zdrojem ellagové kyseliny jsou například maliny, jahody, hrozny, granátové jablko, černý rybíz, mango, vlašské ořechy a čaj (Soong and Barlow, 2006, Turk et al., 2010, Plundrich et al., 2013).



Obrázek 20: Ellagová kyselina

Byl také zkoumán účinek šťávy z granátového jablka, obsahující ellagovou kyselinu, na kardiovaskulární systém. Poprvé byl popsán Avirem a Dornfeldem (2001). Tato studie byla prováděna u 13 zdravých dobrovolníků, kteří po dobu dvou týdnů denně konzumovali 50 ml koncentrované šťávy z granátového jablka. Mezi nejvýznamnějšími závěry této studie bylo zvýšení (o 20%) hladiny PON1 (esteráza spojovaná s HDL, která může chránit před peroxidací lipidů) v séru, stejně jako snížení náchylnosti LDL k oxidaci. Další studie (Aviram et al., 2004) byla prováděna u pacientů se stenózou karotické artérie. Deseti pacientům po dobu jednoho roku a pěti z nich další dva roky bylo denně podáváno 50 ml (98 mg ellagitaninů + 6 mg ellagové kyseliny) koncentrované šťávy z granátového jablka. Výsledkem bylo zmenšení síly střední vrstvy karotické cévy, snížení krevního tlaku a snížení oxidace LDL.

Davidson et al. (2009) také zkoumali přínos požívání šťávy z granátového jablka. V placebem kontrolované studii 289 mužům a ženám se středním rizikem srdečního onemocnění podávali denně po dobu 18 měsíců 240 ml této šťávy. Zjistili, že došlo k zpomalení zesilování střední vrstvy karotické cévy u pacientů se zvýšeným oxidačním stresem.

Další zkoumanou oblastí byly příznivé účinky konzumace vlašských ořechů na kardiovaskulární onemocnění. Podle nedávného hodnocení zvýšená spotřeba ořechů zlepšuje hladiny lipidů v krvi v závislosti na přijímaném množství (Sabate et al., 2010). Morgan et al. (2002) prováděli studii se 67 zdravými dobrovolníky, kterým po dobu 6 týdnů denně podávali 64 g vlašských ořechů. Výsledkem byla optimálnější hladina lipidů v krvi. Další studie (Iwamoto et al., 2002) byla prováděna na 40 zdravých dobrovolnících, kterým bylo podáváno 44 – 58 g vlašských ořechů po dobu 4 týdnů. Bylo zjištěno, že v závislosti na dávce došlo k žádoucímu snížení hladiny LDL. Torabian et al. (2010) studovali vliv konzumace vlašských ořechů u 87 subjektů s normální až zvýšenou hladinou cholesterolu. Po dobu 6 měsíců zkoumané subjekty dostávali 28 – 64 g vlašských ořechů. Výsledkem bylo snížení celkové hladiny cholesterolu a triglyceridů. Nedávno prováděná studie dokonce tvrdí, že ořechy mají přínos i nad rámec snížení hladiny lipidů v krvi. Torabian et al. (2009) uvádějí zvýšení celkové antioxidační kapacity a snížení lipidové peroxidace u subjektů po konzumaci ke stravě cíleně přidávaných ořechů.

4 Závěr

Fenolové sloučeniny patří mezi významné antioxidanty pro lidský organismus. V důsledku snížené koncentrace antioxidantů nebo zvýšenou produkcí reaktivních forem kyslíku vzniká stav zvaný oxidační stres, který se řadí mezi negativní jevy způsobující poškození buněčných struktur, lipidů, proteinů a DNA. K příčinám jeho vzniku patří i nezdravý životní styl. Jeví se jako jedna z primárních příčin vzniku nádorových onemocnění vlivem poškození DNA a současně je řazen mezi primární nebo sekundární příčinu vzniku kardiovaskulárních chorob. Souvisí i s rozvojem některých neurologických onemocnění, jako Parkinsonovou chorobou a Alzheimerovou chorobou.

Antioxidanty jsou jedním z faktorů ochrany proti vzniku a působení reaktivních forem kyslíku. Endogenní antioxidanty jsou produkovány tělním metabolismem. Exogenní antioxidanty musí být do těla dodávány buď formou samotné potravy, nebo formou doplňků stravy. Snížení koncentrace antioxidantů může být způsobeno nedostatkem potravy rostlinného původu, ze které člověk přijímá většinu neenzymových antioxidantů.

Fenolové sloučeniny jsou charakterizované obsahem alespoň jednoho benzenového jádra a alespoň jedné hydroxylové skupiny. Jejich hlavní předností jako antioxidantů se jeví chemická struktura, díky které dokáží účinně bojovat s reaktivními formami kyslíku. Přirozeně se vyskytují v rostlinách, kde vznikají jako sekundární metabolity. Nacházejí se zejména v ovoci, zelenině, luštěninách, obilovinách a čokoládě, ale také v běžně konzumovaných nápojích – čaji, kávě, víně, pivě. Mají mnoho pozitivních vlastností, mezi nejdůležitější patří protizánětlivé účinky, antioxidační schopnosti, cytotoxická protinádorová aktivita. Mezi fenolové sloučeniny se řadí kvercetin, kaempferol, hesperidin, katechiny, kávová kyselina a resveratrol. Kvercetin má antiaterogenní, antihypertenzní a antiproliferační vlastnosti. Kaempferol snižuje riziko vzniku některých chorob, včetně nádorových a kardiovaskulárních onemocnění. Epidemiologické studie uvádějí snížení rizika neurologických a kardiovaskulárních onemocnění dostatečným příjmem hesperidinu. Katechiny přítomné v čajových listech inhibují růst rakovinných buněk. Kávová kyselina má ochranné účinky na vitamín E. Resveratrol vykazuje některé protinádorové vlastnosti, má antioxidační a protizánětlivé vlastnosti, byl prokázán jeho ochranný účinek před neurodegenerativními procesy, metabolickými a kardiovaskulárními onemocněními.

Z výsledků mnoha studií vyplývá, že příjem potravin obsahujících fenolové sloučeniny může snížit riziko vzniku nebo alespoň příznivě ovlivnit průběh nádorových, neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění.

5 Použitá literatura

- Ahn, M. R., Kunimasa, K., Kumazawa, S., Nakayama, T., Kaji, K., Uto, Y., Hori, H., Nagasawa, H. & Ohta, T. 2009. Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53, 643-651.
- Akiyama, S., Katsumata, S., Suzuki, K., Nakaya, Y., Ishimi, Y. & Uehara, M. 2009. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 73, 2779-2782.
- Akiyama, S., Katsumata, S. I., Suzuki, K., Ishimi, Y., Wu, J. & Uehara, M. 2010. Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46, 87-92.
- Andreasen, M. F., Christensen, L. P., Meyer, A. S. & Hansen, A. 2000. Content of phenolic acids and ferulic acid dehydrodimers in 17 rye (*Secale cereale* L.) varieties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 2837-2842.
- Aniya, Y., Koyama, T., Miyagi, C., Miyahira, M., Inomata, C., Kinoshita, S. & Ichiba, T. 2005. Free radical scavenging and hepatoprotective actions of the medicinal herb, *Crassocephalum crepidioides* from the Okinawa Islands. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28, 19-23.
- Arts, I. C. W. & Hollman, P. C. H. 2005. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 317S-325S.
- Arts, I. C. W., Hollman, P. C. H. & Kromhout, D. 1999. Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet*, 354, 488-488.
- Aviram, M. & Dornfeld, L. 2001. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*, 158, 195-198.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Gaitini, D., Nitecki, S., Hoffman, A., Dornfeld, L., Volkova, N., Presser, D., Attias, J., Liker, H. & Hayek, T. 2004. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical Nutrition*, 23, 423-433.
- Bagul, P. K., Middela, H., Matapally, S., Padiya, R., Bastia, T., Madhusudana, K., Reddy, B. R., Chakravarty, S. & Banerjee, S. K. 2012. Attenuation of insulin resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stress by resveratrol in fructose-fed rats. *Pharmacological Research*, 66, 260-268.
- Bannasch, P., Mayer, D. & Hacker, H. J. 1980. Hepatocellular glycogenesis and hepatocarcinogenesis. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 605, 217-245.
- Basic, I., Orsolic, N., Tadic, Z., Alcici, N. M. F., Brbot-Saranovic, A., Bendelja, K., Krsnik, B. & Rabatic, S. 1998. Antimetastatic effects of propolis, caffeic acid phenethyl ester and caffeic acid on mammary carcinoma of CBA mouse. 17th International Cancer Congress, Vol 1 and 2, 63-75.
- Baur, J. A. & Sinclair, D. A. 2006. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 493-506.
- Beniwal, V., Kumar, A., Goel, G. & Chhokar, V. 2013. A novel low molecular weight acidothermophilic tannase from *Enterobacter cloacae* MTCC 9125. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2, 132-137.
- Berhow, M. A. 1998. Flavonoid accumulation in tissue and cell culture - Studies in Citrus and other plant species. *Flavonoids in the Living System*, 439, 67-84.

- Bhatt, J. K., Thomas, S. & Nanjan, M. J. 2012. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*, 32, 537-541.
- Bonina, F., Puglia, C., Ventura, D., Aquino, R., Tortora, S., Sacchi, A., Saija, A., Tomaino, A., Pellegrino, M. L. & De Caprariis, P. 2002. *In vitro* antioxidant and *in vivo* photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds. *Journal of Cosmetic Science*, 53, 321-335.
- Boots, A. W., Haenen, G. & Bast, A. 2008. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585, 325-337.
- Brusselmans, K., Vrolix, R., Verhoeven, G. & Swinnen, J. V. 2005. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 5636-5645.
- Cabrera, C., Artacho, R. & Gimenez, R. 2006. Beneficial effects of green tea - A review. *Journal of the American College of Nutrition*, 25, 79-99.
- Cai, H. & Harrison, D. G. 2000. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases - The role of oxidant stress. *Circulation Research*, 87, 840-844.
- Calderon-Montano, J. M., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C. & Lopez-Lazaro, M. 2011. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11, 298-344.
- Cardona, F., Andres-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J. & Queipo-Ortuno, M. I. 2013. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24, 1415-1422.
- Carr, A. C. & Vissers, M. C. M. 2013. Synthetic or food-derived vitamin C-Are they equally bioavailable? *Nutrients*, 5, 4284-4304.
- Chalas, J., Claise, C., Edeas, M., Messaoudi, C., Vergnes, L., Abella, A. & Lindenbaum, A. 2001. Effect of ethyl esterification of phenolic acids on low-density lipoprotein oxidation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 55, 54-60.
- Chanet, A., Milenkovic, D., Manach, C., Mazur, A. & Morand, C. 2012. Citrus flavanones: What is their role in cardiovascular protection? *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 8809-8822.
- Chang, T. K. H., Chen, J. & Yeung, E. Y. H. 2006. Effect of *Ginkgo biloba* extract on procarcinogen-bioactivating human CYP1 enzymes: Identification of isorhamnetin, kaempferol, and quercetin as potent inhibitors of CYP1B1. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 213, 18-26.
- Chaudhary, A. & Willett, K. L. 2006. Inhibition of human cytochrome CYP1 enzymes by flavonoids of St. John's wort. *Toxicology*, 217, 194 - 205.
- Cheyrier, V., Comte, G., Davies, K. M., Lattanzio, V. & Martens, S. 2013. Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry*, 72, 1-20.
- Choudhury, R., Srail, S. K., Debnam, E. & Rice-Evans, C. A. 1999. Urinary excretion of hydroxycinnamates and flavonoids after oral and intravenous administration. *Free Radical Biology and Medicine*, 27, 278-286.
- Chow, H. H. S., Garland, L. L., Hsu, C. H., Vining, D. R., Chew, W. M., Miller, J. A., Perloff, M., Crowell, J. A. & Alberts, D. S. 2010. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prevention Research*, 3, 1168-1175.
- Christofori, G. 2006. New signals from the invasive front. *Nature*, 441, 444-450.
- Circu, M. L. & Aw, T. Y. 2010. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 48, 749-762.
- Clifford, M. N. 1999. Chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79, 362-372.

- Csiszar, A. 2011. Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Resveratrol and Health*, 1215, 117-122.
- Cui, Y., Morgenstern, H., Greenland, S., Tashkin, D. P., Mao, J. T., Cai, L., Cozen, W., Mack, T. M., Lu, Q. Y. & Zhang, Z. F. 2008. Dietary flavonoid intake and lung cancer - A population-based case-control study. *Cancer*, 112, 2241-2248.
- Cushnie, T. P. T. & Lamb, A. J. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26, 343-356.
- Dai, J. & Mumper, R. J. 2010. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15, 7313-7352.
- Dangles, O. 2012. Antioxidant activity of plant phenols: chemical mechanisms and biological significance. *Current Organic Chemistry*, 16, 692-714.
- Das Mohapatra, P. K., Mondal, K. C. & Pati, B. R. 2006. Production of tannase through submerged fermentation of tannin-containing plant extracts by *Bacillus licheniformis* KBR6. *Polish Journal of Microbiology*, 55, 297-301.
- Davidson, M. H., Maki, K. C., Dicklin, M. R., Feinstein, S. B., Witchger, M., Bell, M., Mcguire, D. K., Provost, J. C., Liker, H. & Aviram, M. 2009. Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 104, 936-942.
- Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P. E., Tognolini, M., Borges, G. & Crozier, A. 2013. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18, 1818-1892.
- Devore, E. E., Kang, J. H., Breteler, M. M. B. & Grodstein, F. 2012. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Annals of Neurology*, 72, 135-143.
- Dhalla, N. S., Temsah, R. M. & Netticadan, T. 2000. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension*, 18, 655-673.
- Edwards, R. L., Lyon, T., Litwin, S. E., Rabovsky, A., Symons, J. D. & Jalili, T. 2007. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *Journal of Nutrition*, 137, 2405-2411.
- Erlund, I., Kosonen, T., Alfthan, G., Maenpaa, J., Perttunen, K., Kenraali, J., Parantainen, J. & Aro, A. 2000. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 545-553.
- Fearon, I. M. & Faux, S. P. 2009. Oxidative stress and cardiovascular disease: Novel tools give (free) radical insight. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 47, 372-381.
- Fiedor, J. & Burda, K. 2014. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, 6, 466-488.
- Finkel, T. & Holbrook, N. J. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408, 239-247.
- Franco, R. & Cidlowski, J. A. 2009. Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. *Cell Death and Differentiation*, 16, 1303-1314.
- Frombaum, M., Le Clanche, S., Bonnefont-Rousselot, D. & Borderie, D. 2012. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and center dot NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie*, 94, 269-276.
- Fujitaka, K., Otani, H., Jo, F., Jo, H., Nomura, E., Iwasaki, M., Nishikawa, M., Iwasaka, T. & Das, D. K. 2011. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutrition Research*, 31, 842-847.

- Fukumoto, L. R. & Mazza, G. 2000. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 3597-3604.
- Gadkari, P. V. & Balaraman, M. 2015. Catechins: Sources, extraction and encapsulation: A review. *Food and Bioproducts Processing*, 93, 122-138.
- Gao, X., Cassidy, A., Schwarzschild, M. A., Rimm, E. B. & Ascherio, A. 2012. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 78, 1138-1145.
- Garcia-Closas, R., Agudo, A., Gonzalez, C. A. & Riboli, E. 1998. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Nutrition and Cancer-an International Journal*, 32, 154-158.
- Garcia-Closas, R., Gonzalez, C. A., Agudo, A. & Riboli, E. 1999. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes & Control*, 10, 71-75.
- Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L. J. D. & Singla, A. K. 2001. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytotherapy Research*, 15, 655-669.
- Gates, M. A., Tworoger, S. S., Hecht, J. L., De Vivo, I., Rosner, B. & Hankinson, S. E. 2007. A prospective study of dietary flavonoid intake and incidence of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 121, 2225-2232.
- Gaur, V. & Kumar, A. 2010. Hesperidin pre-treatment attenuates NO-mediated cerebral ischemic reperfusion injury and memory dysfunction. *Pharmacological Reports*, 62, 635-648.
- Geleijnse, J. M., Launer, L. J., Van Der Kuip, D. A. M., Hofman, A. & Witteman, J. C. M. 2002. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75, 880-886.
- Guengerich, F. P. & Shimada, T. 1998. Activation of procarcinogens by human cytochrome P450 enzymes. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 400, 201-213.
- Gupta, J., Siddique, Y. H., Beg, T., Ara, G. & Afzal, M. 2008. A review on the beneficial effects of tea polyphenols on human health. *International Journal of Pharmacology*, 4(5), 314-338.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Choudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Gupta, P. K. & Pakuwal, U. 2014. Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer: A Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 4405-4409.
- Hahn, W. C. & Weinberg, R. A. 2002. Mechanisms of disease: Rules for making human tumor cells. *New England Journal of Medicine*, 347, 1593-1603.
- Halliwell, B. & Gutteridge, J. M. C. 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford, Oxford University Press.
- Han, L. K., Takaku, T., Li, J., Kimura, Y. & Okuda, H. 1999. Anti-obesity action of oolong tea. *International Journal of Obesity*, 23, 98-105.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
- Harikumar, K. B., Kunnumakkara, A. B., Sethi, G., Diagaradjane, P., Anand, P., Pandey, M. K., Gelovani, J., Krishnan, S., Guha, S. & Aggarwal, B. B. 2010. Resveratrol, a multitargeted agent, can enhance antitumor activity of gemcitabine *in vitro* and in orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*, 127, 257-268.
- Heijnen, C. G. M., Haenen, G., Oostveen, R. M., Stalpers, E. M. & Bast, A. 2002. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: The structure activity relationship revisited. *Free Radical Research*, 36, 575-581.
- Heo, J. H., Hyon, L. & Lee, K. M. 2013. The possible role of antioxidant vitamin C in Alzheimer's disease treatment and prevention. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, 28, 120-125.

- Hertog, M. G. L., Feskens, E. J. M., Hollman, P. C. H., Katan, M. B. & Kromhout, D. 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart-disease - the Zutphen elderly study. *Lancet*, 342, 1007-1011.
- Hibatallah, J., Carduner, C. & Poelman, M. C. 1999. *In vivo* and *in vitro* assessment of the free-radical-scavenger activity of Ginkgo flavone glycosides at high concentration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51, 1435-1440.
- Hiramatsu, K., Tani, T., Kimura, Y., Izumi, S. I. & Nakane, P. K. 1990. Effect of gamma-oryzanol on atheroma formation in hypercholesterolemic rabbits. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine*, 15(4), 299-305.
- Hirose, M., Takesada, Y., Tanaka, H., Tamano, S., Kato, T. & Shirai, T. 1998. Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, 19, 207-212.
- Iiyama, K., Lam, T. B. T. & Stone, B. A. 1994. Covalent cross-links in the cell-wall. *Plant Physiology*, 104, 315-320.
- Ikemura, M., Sasaki, Y., Giddings, J. C. & Yamamoto, J. 2012. Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytotherapy Research*, 26, 1272-1277.
- Iwamoto, M., Imaizumi, K., Sato, M., Hirooka, Y., Sakai, K., Takeshita, A. & Kono, M. 2002. Serum lipid profiles in Japanese women and men during consumption of walnuts. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56, 629-637.
- Jiang, Q. 2014. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 72, 76-90.
- Jin, D. Y., Xu, Y., Mei, X., Meng, Q., Gao, Y., Li, B. & Tu, Y. Y. 2013. Antiobesity and lipid lowering effects of theaflavins on high-fat diet induced obese rats. *Journal of Functional Foods*, 5, 1142-1150.
- Jung, U. J., Lee, M. K., Jeong, K. S. & Choi, M. S. 2004. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. *Journal of Nutrition*, 134, 2499-2503.
- Kampkotter, A., Nkwonkam, C. G., Zurawski, R. F., Timpel, C., Chovolou, Y., Watjen, W. & Kahl, R. 2007. Effects of the flavonoids kaempferol and fisetin on thermotolerance, oxidative stress and FoxO transcription factor DAF-16 in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Archives of Toxicology*, 81, 849-858.
- Kawabata, K., Yamamoto, T., Hara, A., Shimizu, M., Yamada, Y., Matsunaga, K., Tanaka, T. & Mori, H. 2000. Modifying effects of ferulic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Letters*, 157, 15-21.
- Kayahara, H., Miao, Z. A. & Fujiwara, G. 1999. Synthesis and biological activities of ferulic acid derivatives. *Anticancer Research*, 19, 3763-3768.
- Kennedy, D. O., Wightman, E. L., Reay, J. L., Lietz, G., Okello, E. J., Wilde, A. & Haskell, C. F. 2010. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1590-1597.
- Ketsawatsakul, U. 2007. Modulation by bicarbonate of the protective effects of phenolic antioxidants on peroxynitrite-mediated cell cytotoxicity. *ScienceAsia*, 33, 273-282.
- Khalaf, N. A., Shakya, A. K., Al-Othman, A., El-Agbar, Z. & Farah, H. 2008. Antioxidant activity of some common plants. *Turkish Journal of Biology*, 32, 51-55.

- Khaledi, H., Alhadi, A. A., Yehye, W. A., Ali, H. M., Abdulla, M. A. & Hassandarvish, P. 2011. Antioxidant, cytotoxic activities, and structure-activity relationship of gallic acid-based indole derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, 344, 703-709.
- Kim, J.-D., Liu, L., Guo, W. & Meydani, M. 2006. Chemical structure of flavonols in relation to modulation of angiogenesis and immuneendothelial cell adhesion. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 17, 165-176.
- Klaunig, J. E. & Kamendulis, L. M. 2004. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 239-267.
- Klick, S. & Herrmann, K. 1988. Glucosides and glucose esters of hydroxybenzoic acids in plants. *Phytochemistry*, 27, 2177-2180.
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T. & Aromaa, A. 2002. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 560-568.
- Kondo, S., Tsuda, K., Muto, N. & Ueda, J. 2002. Antioxidative activity of apple skin or flesh extracts associated with fruit development on selected apple cultivars. *Scientia Horticulturae*, 96, 177-185.
- Koru, O., Avcu, F., Tanyuksel, M., Ural, A. U., Araz, R. E. & Sener, K. 2009. Cytotoxic effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the human multiple myeloma cell line. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 39, 863-870.
- Kroon, P. A., Faulds, C. B., Ryden, P., Robertson, J. A. & Williamson, G. 1997. Release of covalently bound ferulic acid from fiber in the human colon. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45, 661-667.
- Kumar, B., Gupta, S. K., Srinivasan, B. P., Nag, T. C., Srivastava, S., Saxena, R. & Jha, K. A. 2013. Hesperetin rescues retinal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis in diabetic rats. *Microvascular Research*, 87, 65-74.
- Labbe, D., Provencal, M., Lamy, S., Boivin, D., Gingras, D. & Beliveau, R. 2009. The flavonols quercetin, kaempferol, and myricetin inhibit hepatocyte growth factor-induced medulloblastoma cell migration. *Journal of Nutrition*, 139, 646-652.
- Lam, T. B. T., Kadoya, K. & Iiyama, K. 2001. Bonding of hydroxycinnamic acids to lignin: ferulic and p-coumaric acids are predominantly linked at the benzyl position of lignin, not the beta-position, in grass cell walls. *Phytochemistry*, 57, 987-992.
- Laranjinha, J., Vieira, O., Almeida, L. & Madeira, V. 1996. Inhibition of metmyoglobin/H₂O₂-dependent low density lipoprotein lipid peroxidation by naturally occurring phenolic acids. *Biochemical Pharmacology*, 51, 395-402.
- Lee, Y. T., Don, M. J., Hung, P. S., Shen, Y. C., Lo, Y. S., Chang, K. W., Chen, C. F. & Ho, L. K. 2005. Cytotoxicity of phenolic acid phenethyl esters on oral cancer cells. *Cancer Letters*, 223, 19-25.
- Li, C. Y., Ebrahimi, A. & Schluesener, H. 2013a. Drug pipeline in neurodegeneration based on transgenic mice models of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 12, 116-140.
- Li, C. Y. & Schluesener, H. 2016. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57, 613-631.
- Li, C. Y., Yuan, K. X. & Schluesener, H. 2013b. Impact of minocycline on neurodegenerative diseases in rodents: a meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, 24, 553-562.
- Li, D., Liu, Z. J., Zhao, W. J., Xi, Y. L. & Niu, F. L. 2011. A straightforward method to determine the cytotoxic and cytopathic effects of the functional groups of gallic acid. *Process Biochemistry*, 46, 2210-2214.
- Lin, J., Rexrode, K. M., Hu, F., Albert, C. M., Chae, C. U., Rimm, E. B., Stampfer, M. J. & Manson, J. E. 2007. Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary heart disease in US women. *American Journal of Epidemiology*, 165, 1305-1313.

- Liu, K. C., Ho, H. C., Huang, A. C., Ji, B. C., Lin, H. Y., Chueh, F. S., Yang, J. S., Lu, C. C., Chiang, J. H., Meng, M. H. & Chung, J. G. 2013. Gallic acid provokes DNA damage and suppresses DNA repair gene expression in human prostate cancer PC-3 cells. *Environmental Toxicology*, 28, 579-587.
- Maga, J. A. 1978. Simple phenol and phenolic compounds in food flavor. *Crc Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 10, 323-372.
- Magyar, K., Halmosi, R., Palfi, A., Feher, G., Czopf, L., Fulop, A., Battyany, I., Sumegi, B., Toth, K. & Szabados, E. 2012. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 50, 179-187.
- Manthey, J. A. & Grohmann, K. 1998. Flavonoids of the orange subfamily *Aurantioideae*. *Flavonoids in the Living System*, 439, 85-101.
- Mari, M., Morales, A., Colell, A., Garcia-Ruiz, C. & Fernandez-Checa, J. C. 2009. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11, 2685-2700.
- Marnett, L. J. 1999. Lipid peroxidation - DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 424, 83-95.
- Marniemi, J., Alanen, E., Impivaara, O., Seppanen, R., Hakala, P., Rajala, T. & Ronnema, T. 2005. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15, 188-197.
- Martinez, M. C. & Andriantsitohaina, R. 2009. Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11, 669-702.
- Mates, J. M. 2000. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153, 83-104.
- Milenkovic, D., Deval, C., Dubray, C., Mazur, A. & Morand, C. 2011. Hesperidin displays relevant role in the nutrigenomic effect of orange juice on blood leukocytes in human volunteers: A randomized controlled cross-over study. *Plos One*, 6.
- Mittal, A., Pate, M. S., Wylie, R. C., Tollefsbol, T. O. & Katiyar, S. K. 2004. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. *International Journal of Oncology*, 24, 703-710.
- Morand, C., Dubray, C., Milenkovic, D., Lioger, D., Martin, J. F., Scalbert, A. & Mazur, A. 2011. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93, 73-80.
- Morgan, J. M., Horton, K., Reese, D., Carey, C., Walker, K. & Capuzzi, D. M. 2002. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 72, 341-347.
- Mori, H., Kawabata, K., Yoshimi, N., Tanaka, T., Murakami, T., Okada, T. & Murai, H. 1999. Chemopreventive effects of ferulic acid on oral and rice germ on large bowel carcinogenesis. *Anticancer Research*, 19, 3775-3778.
- Moss, S. E., Klein, R. & Klein, B. E. K. 1998. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 105, 998-1003.
- Namasivayam, N. 2011. Chemoprevention in experimental animals. *Resveratrol and Health*, 1215, 60-71.
- Nandakumar, N., Rengarajan, T., Balamurugan, A. & Balasubramanian, M. P. 2014. Modulating effects of hesperidin on key carbohydrate-metabolizing enzymes, lipid

- profile, and membrane-bound adenosine triphosphatases against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced breast carcinogenesis. *Human & Experimental Toxicology*, 33, 504-516.
- Ndiaye, M., Kumar, R. & Ahmad, N. 2011. Resveratrol in cancer management: where are we and where we go from here? *Resveratrol and Health*, 1215, 144-149.
- Nemeth, K., Plumb, G. W., Berrin, J. G., Juge, N., Jacob, R., Naim, H. Y., Williamson, G., Swallow, D. M. & Kroon, P. A. 2003. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *European Journal of Nutrition*, 42, 29-42.
- Nöthlings, U., Murphy, S. P., Wilkens, L. R., Henderson, B. E. & Kolonel, L. N. 2007. Flavonols and pancreatic cancer risk - The multiethnic cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 166, 924-931.
- Oi, N., Jeong, C. H., Nadas, J., Cho, Y. Y., Pugliese, A., Bode, A. M. & Dong, Z. G. 2010. Resveratrol, a red wine polyphenol, suppresses pancreatic cancer by inhibiting leukotriene A(4) hydrolase. *Cancer Research*, 70, 9755-9764.
- Ou, S. Y. & Kwok, K. C. 2004. Ferulic acid: pharmaceutical functions, preparation and applications in foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84, 1261-1269.
- Pandey, K. B. & Rizvi, S. I. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2, 270-278.
- Peterson, J. J., Dwyer, J. T., Beecher, G. R., Bhagwat, S. A., Gebhardt, S. E., Haytowitz, D. B. & Holden, J. M. 2006. Flavanones in oranges, tangerines (mandarins), tangors, and tangelos: a compilation and review of the data from the analytical literature. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, S66-S73.
- Petrovski, G., Gurusamy, N. & Das, D. K. 2011. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Resveratrol and Health*, 1215, 22-33.
- Phromnoi, K., Yodkeeree, S., Anuchapreeda, S. & Limtrakul, P. 2009. Inhibition of MMP-3 activity and invasion of the MDA-MB-231 human invasive breast carcinoma cell line by bioflavonoids. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30, 1169-1176.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D. & Bitto, A. 2017. Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 13.
- Plundrich, N., Grace, M. H., Raskin, I. & Lila, M. A. 2013. Bioactive polyphenols from muscadine grape and blackcurrant stably concentrated onto protein-rich matrices for topical applications. *International Journal of Cosmetic Science*, 35, 394-401.
- Pláteník, J. 2009. Volné radikály, antioxidanty a stárnutí. *Interní medicína pro praxi*, 11, 30-33.
- Prince, P. S. M., Priscilla, H. & Devika, P. T. 2009. Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, 615, 139-143.
- Puppala, D., Gairola, C. G. & Swanson, H. I. 2007. Identification of kaempferol as an inhibitor of cigarette smoke-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor and cell transformation. *Carcinogenesis*, 28, 639-647.
- Quincozes-Santos, A. & Gottfried, C. 2011. Resveratrol modulates astroglial functions: neuroprotective hypothesis. *Resveratrol and Health*, 1215, 72-78.
- Rice-Evans, C. A., Miller, J. & Paganga, G. 1997. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*, 2, 152-159.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J. & Paganga, G. 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 933-956.

- Richard, T., Pawlus, A. D., Iglesias, M. L., Pedrot, E., Waffo-Teguo, P., Merillon, J. M. & Monti, J. P. 2011. Neuroprotective properties of resveratrol and derivatives. *Resveratrol and Health*, 1215, 103-108.
- Robbins, R. J. 2003. Phenolic acids in foods: An overview of analytical methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 2866-2887.
- Rosazza, J. P. N., Huang, Z., Dostal, L., Volm, T. & Rousseau, B. 1995. Review: Biocatalytic transformations of ferulic acid: An abundant aromatic natural product. *Journal of Industrial Microbiology*, 15, 457-471.
- Sabate, J., Oda, K. & Ros, E. 2010. Nut consumption and blood lipid levels a pooled analysis of 25 intervention trials. *Archives of Internal Medicine*, 170, 821-827.
- Sakai, S., Kawamata, H., Kogure, T., Mantani, N., Terasawa, K., Umatake, M. & Ochiai, H. 1999. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on the production of macrophage inflammatory protein-2 in response to respiratory syncytial virus infection in RAW264.7 cells. *Mediators of Inflammation*, 8, 173-175.
- Sakamoto, K., Tabata, T., Shirasaki, K., Inagaki, T. & Nakayama, S. 1987. Effects of gamma-oryzanol and cycloartenol ferulic acid ester on cholesterol diet induced hyperlipidemia in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 45, 559-565.
- Sanz, M. J., Ferrandiz, M. L., Cejudo, M., Terencio, M. C., Gil, B., Bustos, G., Ubeda, A., Gunasegaran, R. & Alcaraz, M. J. 1994. Influence of a series of natural flavonoids on free-radical generating systems and oxidative stress. *Xenobiotica*, 24, 689-699.
- Scalbert, A. & Williamson, G. 2000. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of Nutrition*, 130, 2073S-2085S.
- Schindler, R. & Mentlein, R. 2006. Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor from human tumor cells. *Journal of Nutrition*, 136, 1477-1482.
- Selvaraj, P. & Pugalendi, K. V. 2012. Efficacy of hesperidin on plasma, heart and liver tissue lipids in rats subjected to isoproterenol-induced cardiotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 449-452.
- Shahidi, F., Janitha, P. K. & Wanasundara, P. D. 1992. Phenolic antioxidants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 32, 67-103.
- Shen, S. C., Lin, C. W., Lee, H. M., Chien, L. L. & Chen, Y. C. 2006. Lipopolysaccharide plus 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate induction of migration and invasion of glioma cells *in vitro* and *in vivo*: Differential inhibitory effects of flavonoids. *Neuroscience*, 140, 477-489.
- Shi, X. P., Liao, S., Mi, H. J., Guo, C. R., Qi, D. L., Li, F., Zhang, C. F. & Yang, Z. L. 2012. Hesperidin prevents retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecules*, 17, 12868-12881.
- Smith, G. D., Shipley, M. J., Marmot, M. G. & Rose, G. 1992. Plasma-cholesterol concentration and mortality - the Whitehall study. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 267, 70-76.
- Soong, Y. Y. & Barlow, P. J. 2006. Quantification of gallic acid and ellagic acid from longan (*Dimocarpus longan* L.) seed and mango (*Mangifera indica* L.) kernel and their effects on antioxidant activity. *Food Chemistry*, 97, 524-530.
- Sosa, V., Moline, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H. & Leonart, M. E. 2013. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*, 12, 376-390.
- Stalikas, C. D. 2007. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of Separation Science*, 30, 3268-3295.
- Subramanian, A. P., John, A. A., Vellayappan, M. V., Balaji, A., Jaganathan, S. K., Supriyanto, E. & Yusof, M. 2015. Gallic acid: prospects and molecular mechanisms of its anticancer activity. *Rsc Advances*, 5, 35608-35621.

- Szkudelski, T. & Szkudelska, K. 2011. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Resveratrol and Health*, 1215, 34-39.
- Tamilselvam, K., Braidy, N., Manivasagam, T., Essa, M. M., Prasad, N. R., Karthikeyan, S., Thenmozhi, A. J., Selvaraju, S. & Guillemin, G. J. 2013. Neuroprotective effects of hesperidin, a plant flavanone, on rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for Parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Timmers, S., Auwerx, J. & Schrauwen, P. 2012. The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging-Us*, 4, 146-158.
- Timmers, S., Konings, E., Bilet, L., Houtkooper, R. H., Van De Weijer, T., Goossens, G. H., Hoeks, J., Van Der Krieken, S., Ryu, D., Kersten, S., Moonen-Kornips, E., Hesselink, M. K. C., Kunz, I., Schrauwen-Hinderling, V. B., Blaak, E. E., Auwerx, J. & Schrauwen, P. 2011. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism*, 14, 612-622.
- Torabian, S., Haddad, E., Cordero-Macintyre, Z., Tanzman, J., Fernandez, M. L. & Sabate, J. 2010. Long-term walnut supplementation without dietary advice induces favorable serum lipid changes in free-living individuals. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64, 274-279.
- Torabian, S., Haddad, E., Rajaram, S., Banta, J. & Sabate, J. 2009. Acute effect of nut consumption on plasma total polyphenols, antioxidant capacity and lipid peroxidation. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22, 64-71.
- Touaibia, M., Jean-Francois, J. & Doiron, J. 2011. Caffeic acid, a versatile pharmacophore: An overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11, 695-713.
- Tsao, R. 2010. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2, 1231-1246.
- Tu, Y. C., Lian, T. W., Yen, J. H., Chen, Z. T. & Wu, M. J. 2007. Antiatherogenic effects of kaempferol and rhamnocitrin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 9969-9976.
- Turk, G., Sonmez, M., Ceribasi, A. O., Yuce, A. & Atessahin, A. 2010. Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid. *International Immunopharmacology*, 10, 177-182.
- Urizzi, P., Monje, M. C., Souchard, J. P., Abella, A., Chalas, J., Lindenbaum, A., Vergnes, L., Labidalle, S. & Nepveu, F. 1999. Antioxidant activity of phenolic acids and esters present in red wine on human low-density lipoproteins. *Journal De Chimie Physique Et De Physico-Chimie Biologique*, 96, 110-115.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M. & Telser, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1-40.
- Van Praag, H., Lucero, M. J., Yeo, G. W., Stecker, K., Heivand, N., Zhao, C., Yip, E., Afanador, M., Schroeter, H., Hammerstone, J. & Gage, F. H. 2007. Plant-derived flavanol (-)epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial memory in mice. *Journal of Neuroscience*, 27, 5878.
- Vaquero, M. J. R., Alberto, M. R. & De Nadra, M. C. M. 2007. Antibacterial effect of phenolic compounds from different wines. *Food Control*, 18, 93-101.
- Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M. J. & Spencer, J. P. E. 2010. Polyphenols and human health: Prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*, 2, 1106-1131.

- Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Rendeiro, C. & Spencer, J. P. E. 2008. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes and Nutrition*, 3, 115-126.
- Veluri, R., Singh, R. P., Liu, Z. J., Thompson, J. A., Agarwal, R. & Agarwal, C. 2006. Fractionation of grape seed extract and identification of gallic acid as one of the major active constituents causing growth inhibition and apoptotic death of DU145 human prostate carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 27, 1445-1453.
- Verma, S., Singh, A. & Mishra, A. 2013. Gallic acid: Molecular rival of cancer. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35, 473-485.
- Vogelstein, B. & Kinzler, K. W. 2004. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, 10, 789-799.
- Wang, M., D., Li, S. Q., Zhu, X. Y., Wang, Y., Wu, W. L. & Zhang, X. J. 2013. Protective effects of hesperidin against amyloid-beta (A-beta) induced neurotoxicity through the voltage dependent anion channel 1 (VDAC1)-mediated mitochondrial apoptotic pathway in PC12 cells. *Neurochemical Research*, 38.
- Wang, L. S., Tu, Y. C., Lian, T. W., Hung, J. T., Yen, J. H. & Wu, M. J. 2006. Distinctive antioxidant and antiinflammatory effects of flavonols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 9798-9804.
- Wang, X. H., Hasegawa, J., Kitamura, Y., Wang, Z. Z., Matsuda, A., Shinoda, W., Miura, N. & Kimura, K. 2011. Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 117, 129-138.
- Willerson, J. T. & Ridker, P. M. 2004. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 109, 2-10.
- Winter, M. & Herrmann, K. 1986. Esters and glucosides of hydroxycinnamic acids in vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 34, 616-620.
- Yamada, M., Tanabe, F., Arai, N., Mitsuzumi, H., Miwa, Y., Kubota, M., Chaen, H. & Kibata, M. 2006a. Bioavailability of glucosyl hesperidin in rats. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 70, 1386-1394.
- Yamada, Y., Yasui, H. & Sakurai, H. 2006b. Suppressive effect of caffeic acid and its derivatives on the generation of UVA-induced reactive oxygen species in the skin of hairless mice and pharmacokinetic analysis on organ distribution of caffeic acid in ddY mice. *Photochemistry and Photobiology*, 82, 1668-1676.
- Yamamoto, M., Suzuki, A. & Hase, T. 2008a. Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 54, 95-98.
- Yamamoto, M., Suzuki, A., Jokura, H., Yamamoto, N. & Hase, T. 2008b. Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*, 24, 470-476.
- Yang, C. S., Chung, J. Y., Yang, G. Y., Li, C., Meng, X. F. & Lee, M. J. 2000. Mechanisms of inhibition of carcinogenesis by tea. *Biofactors*, 13, 73-79.
- Yang, R. Y., Lin, S. & Kuo, G. 2008. Content and distribution of flavonoids among 91 edible plant species. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17, 275-279.
- Yoshioka, K., Kataoka, T., Hayashi, T., Hasegawa, M., Ishi, Y. & Hibasami, H. 2000. Induction of apoptosis by gallic acid in human stomach cancer KATO III and colon adenocarcinoma COLO 205 cell lines. *Oncology Reports*, 7, 1221-1223.
- Zamora-Ros, R., Urpi-Sarda, M., Lamuela-Raventos, R. M., Martinez-Gonzalez, M. A., Salas-Salvado, J., Aros, F., Fito, M., Lapetra, J., Estruch, R., Andres-Lacueva, C. & Investigators, P. S. 2012. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated

- with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological Research*, 65, 615-620.
- Zhang, H. & Tsao, R. 2016. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 8, 33-42.
- Zhang, Y., Yu, Y. J., Li, X., Meguro, S., Hayashi, S., Katashima, M., Yasumasu, T., Wang, J. Z. & Li, K. J. 2012. Effects of catechin-enriched green tea beverage on visceral fat loss in adults with a high proportion of visceral fat: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Functional Foods*, 4, 315-322.
- Zhang, Z. E., Yao, S. D., Lin, W. Z., Wang, W. F., Jin, Y. Z. & Lin, N. Y. 1998. Mechanism of reaction of nitrogen dioxide radical with hydroxycinnamic acid derivatives: A pulse radiolysis study. *Free Radical Research*, 29, 13-16.
- Štípek, S., Borovanský, J., Čejková, J., Homolka, J., Klener, P., Lukáš, M., Špičák, J., Tesař, V., Zeman, M., Zima, T. & Žák, A. 2000. *Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a v nemoci*, Praha, Grada Publishing.

6 Seznam použitých zkratek

AhR	arylový uhlovodíkový receptor
CAT	kataláza
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DR	diabetická retinopatie
EC	epikatechin
ECG	epikatechin gallát
EGC	epigallokatechin
EGCG	epigallokatechin gallát
GSH	glutathion
HDL	vysokodenzitní lipoprotein
LDL	nízkodenzitní lipoprotein
RNA	ribonukleová kyselina
RNS	reaktivní formy dusíku
ROS	reaktivní formy kyslíku
RVT	resveratrol
SOD	superoxiddizmutáza