

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOGNOZIE A FARMACEUTICKÉ BOTANIKY



DIPLOMOVÁ PRÁCE

OBSAHOVÉ LÁTKY ROZMARÝNU LÉKAŘSKÉHO A JEJICH BIOLOGICKÉ ÚČINKY

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Karličková, Ph.D.

Vedoucí katedry: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

V Hradci Králové, 2022

Aneta Klížová

CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ

DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND PHARMACEUTICAL BOTANY



DIPLOMA THESIS

**CONSTITUENTS OF ROSEMARY AND THEIR
BIOLOGICAL EFFECTS**

Supervisor: PharmDr. Jana Karlíčková, Ph.D.

Head of the Department: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2022

Aneta Klížová

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Janě Karličkové, Ph.D. za cenné rady, ochotu a pomoc při sepisování této práce, za trpělivost, podporu a čas, který mi věnovala.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 31. 8. 2022

.....

Aneta Klížová

Obsah

1	Abstrakt.....	7
2	Abstract.....	8
3	Úvod.....	9
4	Cíl práce.....	10
5	Taxonomické zařazení rostliny.....	11
6	Lamiaceae (hluchavkovité).....	12
7	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (rozmarýn lékařský).....	12
	7.1 Popis a rozšíření.....	12
	7.2 Historie a využití.....	13
	7.3 Pěstování.....	14
	7.4 Zajímavosti.....	15
8	Biologické účinky.....	16
	8.1 Bolest.....	16
	8.2 Další účinky.....	17
9	Fytochemická charakteristika.....	21
	9.1 Kyselina rozmarýnová.....	21
	9.2 Kyselina kávová.....	21
	9.3 Terpenoidy.....	22
	9.3.1 Kyselina karnosová.....	22
	9.3.2 Karnosol.....	22
	9.3.3 Kyselina ursolová.....	23
	9.3.4 Kyselina chlorogenová.....	23
	9.3.5 Kyselina betulínová.....	24
	9.3.6 Kyselina oleanolová.....	24
	9.4 Silice.....	25
	9.4.1 Verbenon.....	25
	9.4.2 Borneol.....	25
	9.4.3 Cineol.....	26
	9.4.4 Kafr.....	26
	9.4.5 Limonen.....	27
	9.5 Flavonoidy.....	27

9.5.1	Luteolin	27
9.5.2	Apigenin	28
10	Farmakologické účinky	28
10.1	Účinky na nervový systém	28
10.1.1	Deprese	29
10.1.2	Paměť a učení	30
10.1.3	Alzheimerova choroba	30
10.1.4	Epilepsie	32
10.1.5	Závislost	32
10.1.6	Neuropatická bolest	33
10.1.7	Stres a úzkost	34
10.1.8	Parkinsonova choroba	35
10.2	Antikancerogenní účinky	35
10.3	Protizánětlivé účinky	40
10.4	Antihyperglykemické účinky	43
10.5	Antifungální účinky	46
10.6	Antioxidační účinky	47
10.7	Hepatoprotektivní účinky	48
10.8	Antibakteriální účinky	51
10.9	Antivirové účinky	53
10.10	Trávicí systém	55
10.11	Topická aplikace	58
11	Monografie EMA a Český lékopis	60
12	Diskuze a závěr	63
13	Seznam použitých zkratk	65
14	Seznam použité literatury	69

1 Abstrakt

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOLOGIE A FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

Název diplomové práce: OBSAHOVÉ LÁTKY ROZMARÝNU LÉKAŘSKÉHO A JEJICH BIOLOGICKÉ ÚČINKY

Kandidát: Aneta Klížová

Školitel: PharmDr. Jana Karlíčková, Ph.D.

Diplomová práce 2021/2022, s. 89

Rozmarýn lékařský (*Rosmarinus officinalis* L.) patří do čeledi Lamiaceae. Jedná se o keřovitou, vždyzelenou vytrvalou rostlinu pocházející ze Středomoří. Z této rostliny jsou využívány dvě lékopisné drogy – listy a silice.

Rozmarýn má široké využití. Používá se především jako koření v kuchyni. Díky jeho antioxidačním účinkům se používá jako konzervant potravin. Přidává se také do různých kosmetických přípravků, jako jsou mýdla, krémy, šampóny a parfémy. Rozmarýn a jeho složky (karnosol, kyselina karnosová a rozmarýnová a další) vykazují mnoho účinků, mezi které patří analgetické, antioxidační, protizánětlivé, antikancerogenní, antirevmatické, spasmolytické, antihepatotoxické, karminativní, aterosklerotické, choleretické, antidepressivní účinky a další. Působí také proti bakteriím a virům. Rozmarýn se hojně využívá jako tradiční léčivo, proto je zařazen do monografie EMA.

Rozmarýnový extrakt nebo z něj izolované látky byly testovány v mnoha *in vitro* i *in vivo* studiích. Silice byly většinou analyzovány pomocí metody GC/MS.

Diplomová práce je literární rešerší, která se zabývá obsahovými látkami rozmarýnu lékařského a jejich farmakologickými účinky působícími příznivě na lidský organismus.

Klíčová slova: rozmarýn lékařský, obsahové látky, biologické účinky

2 Abstract

CHARLES UNIVERSITY

THE FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ

DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND PHARMACEUTICAL BOTANY

Title of the diploma thesis: CONSTITUENTS OF ROSEMARY AND THEIR BIOLOGICAL EFFECTS

Candidate: Aneta Klížová

Supervisor: PharmDr. Jana Karličková, Ph.D.

Diploma thesis 2021/2022, pp. 89

Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) belongs to the Lamiaceae family. It is a bushy, evergreen perennial plant coming from the Mediterranean. Two pharmacopoeia herbal substances are used from this plant – leaves and essential oil.

Rosemary has a wide range of uses. It is mainly used as a spice in the kitchen. Due to its antioxidant effects, it is used as a food preservative. It is also added to various cosmetic products such as soaps, creams, shampoos and perfumes. Rosemary and its components (carnosol, carnosic acid and rosmarinic acid and others) show many effects, which include analgesic, antioxidant, antiinflammatory, anticancer, antirheumatic, spasmolytic, antihepatotoxic, carminative, atherosclerotic, choleric, antidepressant effects and others. It also works against bacteria and viruses. Rosemary is widely used as a traditional medicine, so it is included in the EMA monograph.

Extract of rosemary or substances isolated from it have been tested in many *in vitro* and *in vivo* studies. Essential oil is widely analyzed using the GC/MS method.

The diploma thesis is a literature review that deals with constituents of rosemary and their pharmacological effects having a beneficial effect on the human organism.

Keywords: Rosmarinus officinalis, constituents, biological effects

3 Úvod

Základní model užití rostlin a rostlinných látek popsal již Plinius Starší (23-79 n. l.) ve svém stěžejním díle *Naturalis Historia*. Další latinští autoři popisovali, jak se v antické společnosti užívaly čerstvé nebo různě zpracované rostliny a rostlinné části pro udržení zdraví ve stravě formou kořeněných přísad, omáček, octů a medů [1].

Rozmarýn lékařský byl nyní, podle molekulárních výzkumů, zařazen do rodu šalvěj, takže jeho botanické jméno je v současnosti šalvěj rozmarýna pocházející ze Středomoří. Rozmarýn byl využíván již ve starověku k magickým, kulinářským a léčebným účelům. Ve starověkém Řecku byl spíše symbolickou a kultovní rostlinou a až později dospěli lidé ke zjištění, že jeho silice má mnoho blahodárných účinků při zevním i vnitřním použití.

Bezpečné a velmi příjemné je užití listů rozmarýnu jako koření, které se používají čerstvé, nebo se přidávají vždy na konec vaření, aby silice varem nevyprchaly. Rozmarýn lze využívat mnoha způsoby, např. do vína či v aromaterapii. Zajímavostí je, že silice z drogy sbírané na jaře má opačnou optickou otáčivost než ze sběru podzimního. Poněkud odlišné jsou i léčivé účinky.

V dnešní uspěchané době je jeho použití obzvlášť příhodné. Hlavně při únavě, vyčerpání, lehkých depresích, ale i zažívacích potížích, které často s každodenním stresem velmi úzce souvisí.

Rozmarýn má mnoho pozitivních účinků, ale ne všechny jsou dosud prozkoumány. Z tohoto důvodu bylo zvoleno toto téma diplomové práce, abychom poodhalili další možnosti jeho využití v medicíně a farmacii.

4 Cíl práce

Cílem této diplomové práce bylo vytvořit přehled obsahových látek (fytochemickou charakteristiku) rozmarýnu lékařského a shrnout jeho doposud popsané biologické (farmakologické) účinky v odborné literatuře.

5 Taxonomické zařazení rostliny

Říše	Plantae (rostliny)
Oddělení	Magnoliophyta (rostliny krytosemenné)
Třída	Rosopsida (vyšší dvouděložné rostliny)
Řád	Lamiales (hluchavkotvaré)
Čeleď	Lamiaceae (hluchavkovité)
Rod	<i>Rosmarinus</i> (rozmarýna, rozmarýn)
Druh	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (rozmarýn lékařský), syn. <i>Salvia rosmarinus</i> Schleid. (syn. rozmarýna lékařská)

Tab. 1: Zařazení rostliny do botanického systému [2].



Obr. 1: Rozmarýn lékařský [vlastní foto].

6 Lamiaceae (hluchavkovité)

Do čeledi hluchavkovitých (pyskatých) patří jednoleté, dvouleté i vytrvalé byliny, polokeře a mimo naše teritorium i dřeviny. Lodyha je většinou čtyřhranná a listy vstřícné, křížmostojné. Na pokožce listu často najdeme žlaznaté trichomy, což jsou typické žláзки čeledi hluchavkovitých. Ty jsou tvořené osmi sekrečními buňkami uvolňujícími silici pod kutikulu trichomu. Květy se vyskytují ve stažených vrcholících. Kalich a koruna jsou dvoupyské, přičemž horní pysk kalichu a dolní pysk koruny je dvoucípý. Doplňují je pysky trojcípé. Rostliny dále obsahují čtyři dvoumocné tyčinky, někdy ovšem mohou být pouze dvě tyčinky. Gyneceum je synkarpní, složené ze dvou plodolistů. Plodem je obvykle tvrdka.

Rostliny jsou často aromatické a je popsáno více než 4000 druhů ve 220 rodech. Mezi nejnámější a nejrozšířenější patří např. *Mentha × piperita* L., *Mentha spicata* L., *Melissa officinalis* L., *Salvia officinalis*, *Lavandula angustifolia*, zástupci rodu *Thymus* L., *Majorana hortensis*, *Origanum vulgare* L., *Lamium album* L., *Ocimum basilicum* L. a v neposlední řadě také *Rosmarinus officinalis* L.

Z rostlin se získávají především vonné terpenové silice, ale obsahují také iridoidy, deriváty kyseliny kávové apod. [2].

7 *Rosmarinus officinalis* L. (rozmarýn lékařský)

7.1 Popis a rozšíření

Rod *Rosmarinus* L. zahrnuje 5 až 6 druhů. Ekonomicky nejvýznamnější je *Rosmarinus officinalis* L., rozmarýn lékařský [3].

Rozmarýn lékařský pochází ze Středomoří, kde se vyskytuje na skalách a na suchých, křídových a vápencových kopcích. Často ji nalezneme na křovinatých místech. Jedná se o keřovitou, vždyzelenou vytrvalou rostlinu, která může dorůst až 2 m. Většinou však dosahuje pouze poloviny této délky. Lodyha je opatřená úzkými listy, které jsou na hranách stočené a na spodní straně listu porostlé hustými trichomy. Pokud se vyskytuje ve svém přirozeném podnebí, pak kvete bleděmodrými nebo modrofialovými květy dlouhými asi 1-1,5 cm. Na severu Severní Ameriky však nemusí kvést vůbec. Ve Středomoří uvidíme rozmarýn

kvést během zimy a jara, ale může kvést přerušovaně po celý rok. Zdomácnělé a plané druhy od sebe většinou nerozpoznáme [4].

7.2 Historie a využití

Jméno *Rosmarinus* pochází z latinského slova *ros* = rosa a *marinus* = moře. Vysvětlením může být fakt, že rozmarýn roste divoce na břehu moře ve Středomoří [4].

Tato rostlina poskytuje dvě lékopisné drogy – listy a silici. Nacházela uplatnění v tradiční medicíně již v dávných dobách a její význam přetrvává do současné medicíny. Rozmarýn je předmětem zájmu v různých oblastech výzkumu [3].

Rosmarinus používali ve Středomoří už od dob antického Řecka a Říma. Předpokládá se, že ho Římané rozšířili do Velké Británie a dalších částí své říše. Ve středověku to byla velmi ceněná rostlina a v 9. století byla na příkaz Karla Velikého pěstována na střeoevropských královských statcích.

Rozmarýn patří mezi jednu z nejvoňavějších a nejpříjemnějších bylin. Její listy a mladé výhonky se používají převážně v kuchyni. Rostlina se může využít jak čerstvá, tak i sušená či mletá. Nejčastěji ji však pořizujeme vcelku, neboť rozdrcení listů způsobí rychlou ztrátu vůně. Používá se k ochucování např. nakládané zeleniny, nádivek, klobás, jehněčího a vepřového masa, ryb, různých zeleninových jídel, anebo jako přísada do bylinných chlebů a sušenek. Používají se také květy, které mají jemnější chuť. Ty se např. kandují, zavařují, přidávají do želatin, medu nebo vína.

Tuto rostlinu bychom našli ve francouzské, řecké a španělské kuchyni, ale nejvíce se objevuje v kuchyni italské. Italové rozmarýn přidávají do chleba, který známe pod pojmem foccaccia.

Vůně listů připomíná vůni čaje či kombinaci borovice a muškátového oříšku. Chuť je pepřná, kořeněná a pryskyřičná se stopou hořkosti. Jelikož je vůně rozmarýnu velmi silná, měla by být používána s jistou střídmostí.

Z listů a kvetoucích výhonků *Rosmarinus officinalis* L. se získává silice, která se přidává do vína či likérů. Její hlavní využití je však ve voňavkářském průmyslu. Rozmarýnem se parfemují mýdla, šampony, přísady do koupele, pleťové vody, deodoranty, kolínské vody, parfémů a různé další kosmetické výrobky. Je také součástí repelentů, sprejů proti zápachu a

používá se k denaturaci alkoholu. Silice se také přidává do léčivých přípravků. Nachází se např. v inhalačních roztocích, mastích a posilujících přípravcích [4].

Výtažky z rozmarýnu se pravidelně používají díky svým přirozeným antioxidačním vlastnostem ke zlepšení skladování potravin rychle podléhajícím zkáze. Tyto extrakty (E392) byly schváleny Evropskou unií jako bezpečný a účinný přírodní antioxidant pro konzervaci potravin [5].

Lidé v teplých oblastech pěstují rozmarýn jako okrasnou rostlinu, která jim zpevňuje půdu a působí jako stabilizátor svahů. Její květy jsou mimo jiné velmi dobrým zdrojem nektaru pro včely [4].

Pokud pacient nevykazuje kontaktní alergickou reakci, lze bezpečně užívat silice nebo listy rozmarýnu, a to maximálně v množství 6 g drogy denně. Výrazné předávkování může taktéž vést k poškození zdraví [3].

7.3 Pěstování

Rozmarýnu se nejlépe daří v lehkých, dobře odvodněných a suchých půdách s příměsí vápence. Pokud je půda podmáčená, pak inhibuje růst rozmarýnu. U pěstování je důležité pH půdy, které by se mělo pohybovat v rozmezí 6,0-7,5. Uvádí se však, že rozmarýn snese i pH v rozmezí 4,5-8,7.

Rozmarýn upřednostňuje plný sluneční svit, ale toleruje také polostín. Ve Středomoří se pěstuje většinou bez zavlažování. Kořeny totiž dorůstají do velké hloubky a rostlina tak je odolná vůči suchu. Obvykle roste v teplotách okolo 2-35°C, přičemž optimální teplota činí kolem 18°C. Tato trvalka však snese až -15°C.

Rozmarýn se množí vegetativně, řízkováním polodřevitých řízků, anebo dělením. Taktéž se může rozmnožovat pomocí vegetativního množení *in vitro* a množením pomocí semen. U množení semeny ale dochází ke ztrátě kvality kultivarů. Semena jsou vyseta do hloubky kolem 13 mm a semenáčky vyklíčí po 16-26 dnech. Pokud je rozmarýn pěstován komerčně, pak je obvykle přesazován ručně. Komerční setí přímo do země je vzácnou činností. Zahrádkáři rozmarýn většinou rozmnožují prýtovými řízků.

Do obchodních řetězců se listy sklízí po celý rok. Ve Středomoří může být rozmarýn sklizen 1-3 krát za rok. Listy se po sklizni ihned suší, aby se minimalizovaly ztráty silice.

Sušení probíhá na sítech na tmavém, dobře větraném místě, anebo uměle při teplotě do 40°C. Pokud jsou listy usušeny správně, pak si zachovají svou zelenou barvu a hořkosladkou chuť. Chuť je nejlepší hlavně před kvetením. Sušená rostlina se do obchodů dováží buď vcelku, anebo v mleté formě [4].

Čerstvé rostliny nemohou být přepravovány po celém světě kvůli omezené možnosti skladování. Sušené rostliny pomalu ztrácí svou kvalitu, což velmi usnadňuje skladování a přepravu [6].

7.4 Zajímavosti

Rozmarýn lékařský byl symbolem štěstí, věrnosti a lásky. V Evropě byl využíván jako svatební květina po tisíc let. V Anglii v 17. století se větve rozmarýnu pozlacovaly a splétaly s hedvábnými stužkami. Poté byly nesený před svatebním průvodem. Ještě dnes bychom mohli zahlédnout nevěstu nesoucí květinu s rozmarýnem.

Je zajímavé, že rozmarýn se začal využívat i jako pohřební rostlina. Symbolizuje totiž vzpomínku na naše milované. O rozmarýnu se tak začalo psát jako o květině s dvojí symbolikou, a to jako o květině lásky i smrti.

Lékárníci doporučovali rozmarýnovou silici proti padání vlasů.

Již od dob antického Řecka se traduje, že rozmarýn stimuluje mozek a zvyšuje paměť. Proto se také uvažovalo o tom, zda by mohl mít význam při léčbě Alzheimerovy choroby. Tato choroba je pravděpodobně způsobena odbouráváním acetylcholinu (hlavní nervový přenašeč) enzymem acetylcholinesterasou. Rozmarýn obsahuje nejméně pět inhibitorů acetylcholinesterasy, např. karvakrol, fenchon, thymol a 1,8-cineol [4].

Učenci nosili při zkouškách girlandy z rozmarýnu ke zlepšení jejich paměti a koncentrace [7].

Ve francouzských nemocnicích se využívalo pálení rozmarýnu a jalovce k dezinfekci vzduchu, aby se předešlo infekcím. Rozmarýn se také zavěšoval v ošetrovnách a nemocnicích jako jakési léčivé kadidlo.

Rozmarýn lékařský byl také součástí tzv. „Maďarské vody“. Ta byla původně vytvořená pro královnu Alžbětu Maďarskou, která v roce 1235 ochrnula. Maďarská voda byla předchůdkyní kolínské vody, kterou lidé běžně užívali jako tonikum ke zmírnění bolestí svalů

a křečí. Dále se využívala jako prevence proti plešatosti, při léčbě dny, lupů a kožních problémů [4].

8 Biologické účinky

8.1 Bolest

Bolest je celosvětový problém veřejného zdraví mající vysoký dopad na kvalitu života. Obrovský je také ekonomický dopad, který se stává jedním z nejdůležitějších nepřátel moderní medicíny. Léčivé použití rostlin jako analgetik se v tradiční terapii odhaduje asi na 80 % světové populace. Čeleď Lamiaceae je jedna z nejdůležitějších čeledí, která zahrnuje mnoho rostlin s biologickým a lékařským použitím. V současné době se studují specifické důsledky rostlin Lamiaceae v modulaci bolesti. Ty by mohly být v budoucnu použity pro izolaci potenciálně aktivních sloučenin z některých těchto léčivých rostlin [8].

Bolest přichází v mnoha podobách. Jedná se např. o akutní, chronickou, viscerální, zánětlivou, anebo neuropatickou bolest [9, 10]. Doprovází většinu patologií v současné lékařské praxi. Bolest se stala globálním problémem veřejného zdraví a hlavní příčinou zdravotního postižení na celém světě [11].

Jednou z léčivých rostlin čeledi Lamiaceae s potenciálními analgetickými účinky je právě *Rosmarinus officinalis* [8].

Data prokázala, že ethanolový extrakt rozmarýnu inhiboval bolest vyvolanou kyselinou octovou u myši s ED_{50} 108,84 mg/kg⁻¹. Extrakt dále zkrátil čas, který myši strávily olizováním a následným třesem, který u nich nastal vlivem podání formalinové injekce. Extrakt nevykazoval žádnou protizánětlivou aktivitu, což bylo vyhodnoceno vlivem edému zadních končetin vyvolaným kyselinou močovou [12].

Zajímavý byl experiment prováděný Emami a spol. Účinky extraktu z rozmarýnu a jeho hlavní složky, karnosolu, ovlivňují hladinu kortikosteronu v plazmě a enzymy typu cyklooxygenasy 1 a 2 (COX 1 a COX 2) tím způsobem, že snižují bolest ve fázi 2 formalinového testu, která nebyla snížena naloxonem ani memantinem. Předběžné ošetření zvířat extraktem *Rosmarinus officinalis* či karnosolem snížilo zánět vyvolaný formalinem. Ve srovnání s kontrolní skupinou extrakt z rozmarýnu a karnosol neovlivnily hladinu kortikosteronu. Zajímavým podnětem je to, že extrakt a karnosol inhibovaly aktivitu COX 1 a

COX 2. V konečném výsledku lze konstatovat, že extrakt z *Rosmarinus officinalis* a karnosol potlačují bolest a zánět vyvolaný formalinem. To může být způsobeno inhibicí aktivity enzymů COX 1 a COX 2 [13].

8.2 Další účinky

Moderní farmakologické studie ukázaly, že rozmarýn a jeho složky (zejména kyselina rozmarýnová) mají různá tradiční použití. Projevily se zejména jejich analgetické, protizánětlivé, antikancerogenní, antirevmatické, spasmolytické, antihepatotoxické, karminativní, aterosklerotické a choleretické účinky [14-24]. Rozmarýn také působí proti stresu [25]. Usušené listy v práškové formě se používají jako repelent proti blechám a klíšťatům. Taktéž byla pozorována aktivita proti určitým typům bakterií. Za zmínku určitě stojí *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* a *Corynebacterium* [8].

Rozmarýn je močopudný a působí jako mírné kardiotonikum. Odstraňuje pocit fyzické, ale hlavně psychické únavy. Zlepšuje celkový stav organismu. Díky obsahu kyseliny rozmarýnové a flavonoidům má antioxidační účinky. Rozmarýnové extrakty mají také antibakteriální a antivirovou aktivitu [26].

V mnoha odborných studiích či zdrojích literatury je zveřejněna akcelerační aktivita PPAR vnitrojaderných receptorů (ovlivnění metabolismu cukrů a tuků) kyseliny karnosolové a karnosolu, dále antiagregační, antiglykační, anti-HDL, antimikrobní a chemoprotektivní účinky.

Doporučuje se využívat rozmarýn v terapii při zvýšeném krevním tlaku, nechutenství, zažívacích obtížích a při revmatismu.

Další preklinické studie potvrdily protikřečový účinek a inhibiční efekt na růst nádorů. Indikace, které dosud nebyly potvrzeny, jsou např. migrény, bolest hlavy různého původu, menstruační problémy a celková únava. Při zevním použití je to např. hojení ran, ekzémy, záněty sliznice dutiny ústní a hrdla, myalgie a další [3].

Celá rostlina ve formě odvarů, extraktů a silic byla podávána na trávicí poruchy, respirační onemocnění (expektorancia a antiseptika) a závratě [27, 28].

Část rostliny	Použitý extrakt	Tradiční použití v lidové medicíně
Listy	Ethylacetát, methanolvý, acetonový, chloroformový extrakt	Antibakteriální činidlo
Celá rostlina	Methanolvý, vodný extrakt	Léčba problémů s pamětí
Listy	Ethanolový a acetonový extrakt	Protizánětlivé účinky
Nadzemní části	Ethanolový extrakt	Antinociceptivní a protizánětlivé účinky
Listy	Macerace v alkoholu	Antirevmatické a antineuralgické účinky
Stonky a listy	Vodnoalkoholový extrakt	Antidepresivní aktivita
Listy	Silice	Antiproliferativní, antioxidační a antibakteriální účinky
Listy	Ethanolový extrakt	Antioxidační, vazodilatační a protizánětlivé účinky
Listy	Ethanolový extrakt	Antidepresivní aktivita

Tab. 2: Využití v lidovém léčitelství [29].

Orgánová soustava	Účinek
Mozek a nervy	Zlepšuje paměť, pomáhá při nespavosti, psychické únavě, nervové úzkosti a napětí.
Kardiovaskulární systém	Zlepšuje krevní oběh a stimuluje srdeční činnost.
Gastrointestinální systém	Podporuje trávení, funkci jater a produkci žluči.
Ženský reprodukční systém	Reguluje menstruační cyklus.
Respirační systém	Podporuje regeneraci při nachlazení.

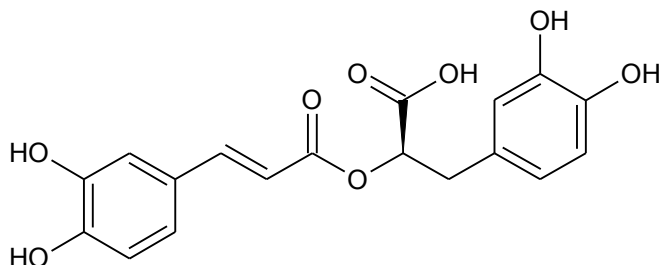
Tab. 3: Význam rozmarýnu [29].

Léky, doplňky stravy, potrava	Důsledky interakce s rozmarýnem
Aminofylin (bronchodilatátor)	Na základě studií <i>in vitro</i> rozmarýnový olej zlepšil propustnost pokožky pro aminofylin.
Analgetika	Inhalace silice z rozmarýnu může ovlivnit vnímání bolesti, aniž by došlo ke snížení citlivosti na bolest.
Anxiolytika	Inhalace rozmarýnové silice snižuje úzkost (synergismus).
Antineoplastika	Extrakt z rozmarýnu vykazuje synergický účinek s 5-fluoruracilem na buňky rakoviny tlustého střeva. Rozmarýn zde potencuje antiproliferativní účinek 5-fluoruracilu. Extrakt z rozmarýnu bohatý na kyselinu karnosovou společně s vitamínem D ₃ zvyšuje antiproliferativní a diferenciacní účinky na lidské leukemické buňky.
Antibiotika (např. ciprofloxacin)	Rozmarýnový olej v kombinaci s ciprofloxacinem vykazoval antagonistický účinek na <i>Staphylococcus aureus</i> a <i>Candida albicans</i> (synergismus).
Antikoagulancia (např. warfarin)	Rozmarýn může ovlivnit koagulaci krve a synergicky interferovat s těmito léky.
Diuretika (např. furosemid)	Dle studie <i>in vitro</i> vodný extrakt rozmarýnu zvýšil propustnost furosemidu. Z tohoto důvodu zde existuje riziko dehydratace.
Antihypertenziva (např. kaptopril)	Rozmarýn může reagovat s léky, které inhibují angiotensin konvertující enzym (ACE).
Antidiabetika	Rozmarýn může ovlivňovat hladinu glukózy u diabetiků i nediabetiků.
Železo nebo potrava s obsahem železa	Vlivem rozmarýnu se může snížit absorpce železa.
Imunosupresiva (např. cyklosporin)	Je možná interakce rozmarýnu s cyklosporinem.
Látky metabolizované CYP-450	Může docházet k indukci enzymů P450 v játrech.
Potrava s obsahem lykopenu	Kyselina rozmarýnová a kyselina karnosová může synergicky působit s lykopenem, který inhibuje oxidaci LDL cholesterolu.

Tab. 4: Interakce rozmarýnu s léky, doplňky stravy a potravou [29].

9 Fytochemická charakteristika

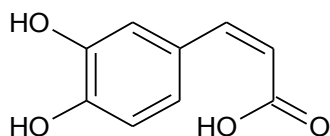
9.1 Kyselina rozmarýnová



Obr. 2: Kyselina rozmarýnová [30].

Kyselina rozmarýnová byla poprvé izolována z listů rozmarýnu lékařského. Později byla nalezena i v dalších rostlinách čeledi Lamiaceae. Nachází se i v jiných druzích rostlin a často se vyskytuje společně s kyselinou chlorogenovou [31].

9.2 Kyselina kávová



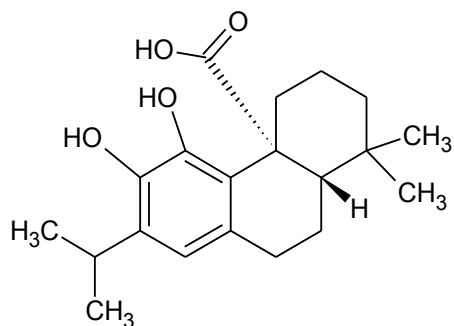
Obr. 3: Kyselina kávová [31].

Kyselina kávová je jedním z nejrozšířenějších rostlinných metabolitů. Patří mezi fenylypropanoidy, konkrétně se jedná o derivát kyseliny skořicové. Redukcí derivátů kyseliny skořicové vznikají alkoholy (lignoly), ze kterých se polymerizací tvoří ligniny – nejrozšířenější rostlinné metabolity. Ligniny tvoří společně s celulózou hlavní stavební složku vyšších rostlin [30].

Kyselina kávová je kvůli své snadné oxidaci na *o*-chinon považována za alergen [31].

9.3 Terpenoidy

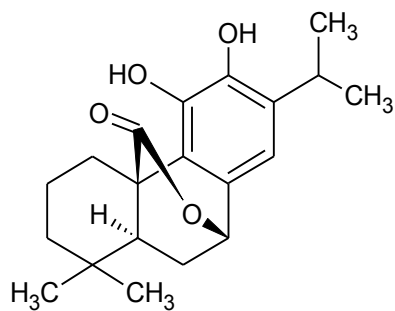
9.3.1 Kyselina karnosová



Obr. 4: Kyselina karnosová [32].

Jedná se o fenolový diterpen [33].

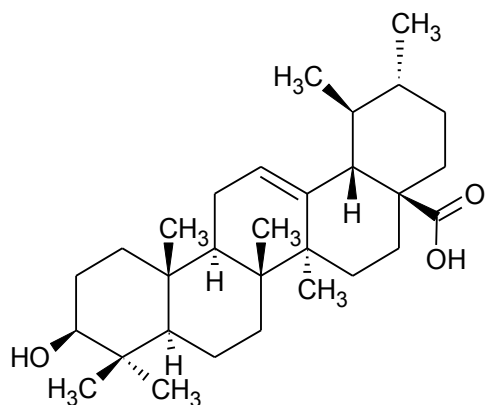
9.3.2 Karnosol



Obr. 5: Karnosol [31].

Nazývá také jako pikrosalvin. Patří mezi diterpeny s abietanovou strukturou [31].

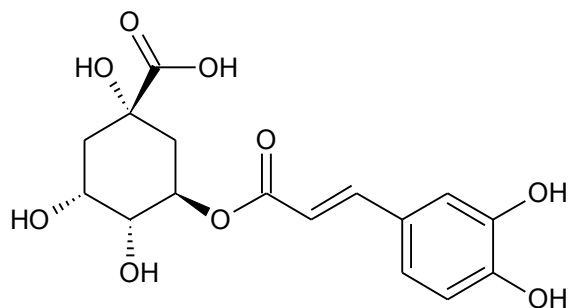
9.3.3 Kyselina ursolová



Obr. 6: Kyselina ursolová [31].

Patří mezi triterpeny s ursanovou strukturou. Vyskytuje se v mnoha rostlinách, např. v listech a bobulích rodu *Vaccinium*, ve slupce plodů brusinek a borůvek, v tymiánu, majoránce, rozmarýnu a v šalvěji [31].

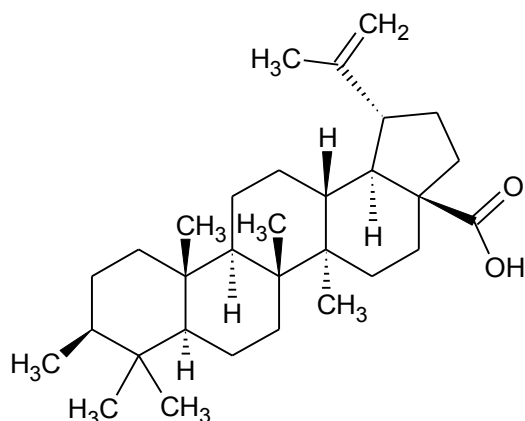
9.3.4 Kyselina chlorogenová



Obr. 7: Kyselina chlorogenová [31].

Vyskytuje se ve směsi s izomerními kafeolovými estery kyseliny chinové v mnoha rostlinách, např. v rodu *Cinchona*, *Valeriana*, *Chrozophora* či *Hypericum* [31].

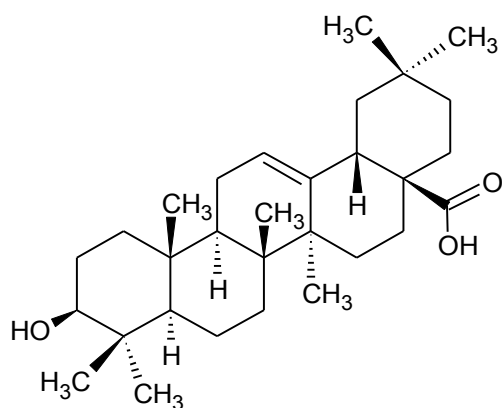
9.3.5 Kyselina betulinová



Obr. 8: Kyselina betulinová [30].

Řadí se mezi pentacyklické triterpeny. Vyskytuje se v kůře břízy (*Betulae cortex*, *Betula pendula* L.). Jedná se o derivát lupanu [30].

9.3.6 Kyselina oleanolová



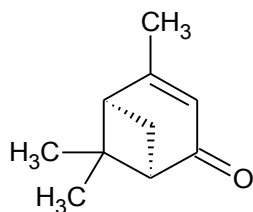
Obr. 9: Kyselina oleanolová [31].

Patří mezi triterpeny. Nachází se ve volném či v acetylovaném stavu. Vyskytuje se v různých rostlinách, např. v cukrové řepě, ve jmelí, v listech olivovníku, v hřebíčku apod. Kyselina oleanolová má oleanolový skelet [31].

Farmaceuticky významným zdrojem glykosidů odvozených od kyseliny oleanové – eleuterosidů I, K, L a M je kořen eleuterokoka (*Eleutherococcus senticosus*) [30].

9.4 Silice

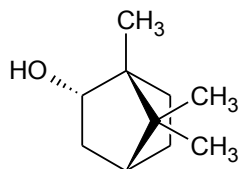
9.4.1 Verbenon



Obr. 10: (+)-Verbenon [31].

Jedná se o nenasycený bicyklický monoterpenový keton s pinanovou strukturou [31].

9.4.2 Borneol

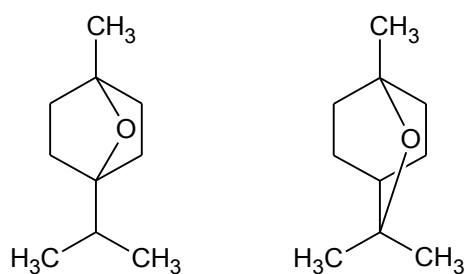


Obr. 11: (+)-Borneol [30].

Patří mezi bicyklické monoterpenové alkoholy s bornanovou strukturou. V přírodě se vyskytuje ve čtyřech opticky aktivních a dvou racemických formách. (+)-Borneol a

(-)-borneol ve volné nebo esterové formě byl zjištěn ve více než 150 rostlinných čeledích. Nejčastěji se vyskytuje v čeledi Pinaceae [31].

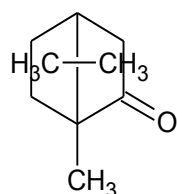
9.4.3 Cineol



Obr. 12: (vlevo) 1,4-Cineol, (vpravo) 1,8-Cineol [30].

Jedná se o bicyklický monoterpenový epoxid, který se vyskytuje ve dvou formách: 1,4-cineol a 1,8-cineol. Vyznačují se kafrovou vůní. 1,4-Cineol se nachází v nezralých plodech rostliny *Piper cubeba* (Piperaceae). Také ho nalezneme v silici z jalovce (*Juniperus communis* L., Cupressaceae) [30]. 1,8-cineol se nachází v eukalyptovém oleji (*Eucalyptus globulus*, Myrtaceae) [31].

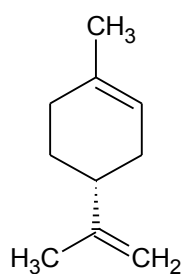
9.4.4 Kafr



Obr. 13: Kafr [31].

Patří mezi krystalické bicyklické monoterpeny s bornanovou strukturou. Vyskytuje se ve dvou opticky aktivních formách a v jednom racemátu. Nachází se v silicích mnoha rostlin, např. v rostlinách čeledi Lauraceae, Lamiaceae a Asteraceae [31].

9.4.5 Limonen

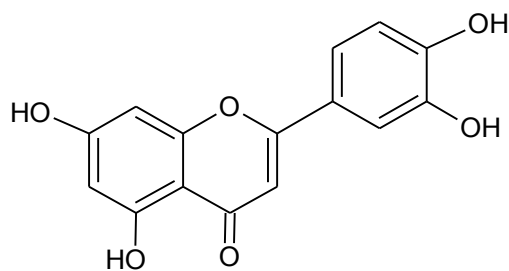


Obr. 14: R – (+) – Limonen [30].

Řadí se mezi *p* – menthadieny. Jedná se odvojitě nenasycený, monocyklický monoterpen odvozený od *p* – menthanu. (+)-(R)-Limonen se nachází v silici neroli pocházející z rostliny *Citrus nobilis* var. *deliciosa* čeledi Rutaceae. (-)-(S)-Limonen najdeme v terpentýnové silici z rostliny *Pinus serotina*, Pinaceae [31].

9.5 Flavonoidy

9.5.1 Luteolin

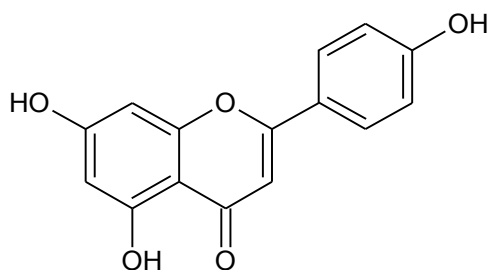


Obr. 15: Luteolin [34].

Jedná se o 3',4',5,7-tetrahydroxyflavon. Vyskytuje se např. v listech, květech a stoncích rostliny *Reseda luteola* čeledi Resedaceae a v květech náprstníku žlutého (*Digitalis lutea*,

Plantaginaceae). Kvůli výskytu v náprstníku se vžil také jiný název pro luteolin – digitoflavon [31].

9.5.2 Apigenin



Obr. 16: Apigenin [30].

Jedná se o 4',5,7-trihydroxyflavon. Je to flavonoid ze skupiny flavonů, který je široce distribuován jako aglykon a v četných glykosidech, např. v apiinu. Apiin se vyskytuje např. v celeru (*Apium graveolens*, Apiaceae) [31].

10 Farmakologické účinky

10.1 Účinky na nervový systém

Poruchy nervového systému se vyznačují buď abnormálními ději v jeho funkci, anebo ve struktuře centrálního či periferního systému [35]. Může se jednat o následek traumatu, metabolické dysfunkce, infekce nebo v rámci genetické predispozice. Mnoho vědeckých studií se zabývá myšlenkou, jak snížit četnost a dopady neurologických poruch [32].

Během posledních desetiletí se výzkum více zaměřil na léky s bylinnými výtažky kvůli jejich nižším nežádoucím účinkům [36].

Rozmarýn lékařský se hojně využívá v lidovém léčitelství. Jak již bylo řečeno, zmírňuje bolesti hlavy, dysmenoreu, bolesti břicha, epilepsii, revmatické bolesti, křeče, nervové agitace, deprese a zlepšuje paměť. Působí také na fyzickou a psychickou únavu [37,38].

V dnešní době vzrostl zájem vědců o studie prospěšných terapeutických vlastností různých druhů extraktů z rozmarýnu a jeho hlavních složek. Studie na zvířecích modelech a kultivovaných buňkách ukazují širokou škálu léčivých vlastností rozmarýnu. V různých studiích byla také prokázána jeho bezpečnost [32].

10.1.1 Deprese

V behaviorálních testech u myši byl po dobu čtrnácti dnů zjišťován antidepresivní účinek vodnoalkoholového extraktu z listů a stonků rozmarýnu. Bylo prokázáno, že jeho antidepresivní účinek je závislý na interakci s noradrenergními (α_1 -receptory), dopaminergními (D_1 a D_2 receptory) a serotoninergními systémy (5 HT_{1A}, 5 HT_{2A}, 5 HT₃). Tato studie také objasnila, že chronické podávání vodnoalkoholového extraktu z rozmarýnu po dobu čtrnácti dnů má podobné účinky jako fluoxetin. Může tedy snížit anhedonii a hyperaktivitu, které byly spojeny s aktivitou acetylcholinesterasy v hippocampu u myši s čichovou bulbektomií [39]. Ovšem je potřeba více studií k určení toho, jaké izolované látky rozmarýnového extraktu jsou zodpovědné za antidepresivní účinek [32].

V extrapyramidovém systému v mozku působí dopamin jako prekurzor noradrenalinu a adrenalinu. Zaujímá důležitou roli v regulaci chování [40]. Při kontrole deprese je důležité regulovat množství dopaminu a dopaminergní dráhy [41].

Bylo zjištěno, že kyselina ursolová izolovaná z rozmarýnu by mohla snížit čas nehybnosti v testu zavěšení za ocas („tail suspension test“, TST) i v plaveckém testu u myši. Testování s SCH23390 (antagonista dopaminového D_1 receptoru) a sulpiridem (antagonista dopaminového D_2 receptoru) zabránilo účinkům kyseliny ursolové v testu zavěšení za ocas. Přidání subefektivní dávky kyseliny ursolové k subefektivním dávkám SKF38393 (agonista dopaminového D_1 receptoru), apomorfínu (preferenční dopaminový agonista D_2 receptoru) a bupropionu (inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu) snížilo dobu nehybnosti v testu zavěšení za ocas ve srovnání s těmito účinnými látkami podávanými samostatně. Tyto výsledky ukazují, že antidepresivní účinek kyseliny ursolové může být způsoben interakcí s dopaminergní dráhou a prostřednictvím aktivace dopaminových D_1 a D_2 receptorů [41].

Studie hodnotila vlastnosti podobné antidepresivům u některých izolovaných sloučenin rozmarýnu, např. kyseliny betulinové a karnosolu. Výsledky ukázaly, že všechny složky produkovaly významný antidepresivní účinek [42]. Lze tedy vyvodit, že za

antidepresivní účinek rozmarýnu je částečně odpovědný karnosol, kyselina ursolová, kyselina betulínová či 1,8 – cineol, který je hlavní složkou rozmarýnové silice [32].

10.1.2 Paměť a učení

Neuronální dysfunkce je pozorována u poruch spojených se stářím, jako je např. Alzheimerova choroba. Kvůli volným radikálům dochází k oxidačnímu stresu a stárnutí [43]. Ke stárnutí a souvisejícím onemocněním dochází, když endogenní antioxidanty nedokážou čelit volným radikálům a dochází k poškození buněk [44].

Studie (Farr et al. 2016) se zabývala po dobu 90 dní účinky rozmarýnového extraktu obsahujícího 60 % nebo 10 % kyseliny karnosové a extraktu z máty klasnaté, který obsahoval 5 % kyseliny rozmarýnové. Tyto složky působí jako antioxidanty rozmarýnu a výsledky testů prokázaly pozitivní účinky těchto složek na zlepšení paměti u myši [45]. Další studie (Song and colleagues, 2016) také potvrdila účinek rozmarýnového extraktu obsahujícího 20 % kyseliny karnosové na zlepšení kognitivních deficitů u potkanů [46].

Inhalace rozmarýnového oleje vyvolalo u 144 zdravých dobrovolníků subjektivní pocit v ovlivnění nálady stejně jako objektivní účinek na kognitivní výkon [47]. Další studie potvrdila, že vůně rozmarýnového oleje zlepšila výkon u studentů při zkoušce, a to posílením vychytávání volných radikálů a snížením hladiny kortizolu [48].

V regulaci nálady, paměti a učení, v poznávání a reakci na stres hraje důležitou roli hippokampus [49]. Jedná se o jednu z nejvíce zranitelných částí mozku vůči oxidačnímu stresu [50]. V buňkách hippokampu se nachází mnoho enzymatických a neenzymatických antioxidantních obranných systémů, které chrání buňky před poškozením volnými radikály [51]. Vzhledem k tomu, že endogenní antioxidantní obranné systémy nejsou stoprocentně účinné, mohly by mít nutriční antioxidanty příznivý účinek na paměť, neurogenезi a enzymatické oxidační aktivity v mozku [32].

10.1.3 Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba se vyznačuje tau spleť, amyloidními plaky, ztrátou synapsí a ztrátou neuronů [52]. Tvorba nitrosativního a oxidačního stresu částečně poškozuje neurony. Oligomerní amyloid - β ($A\beta$) totiž spouští tvorbu reaktivních sloučenin kyslíku a dusíku (ROS, RNS) [53,54].

Bylo prokázáno, že kyselina karnosová vlivem oxidačního stresu přechází na aktivní formu, která stimuluje Keap1/Nrf2 dráhu. Aktivací této dráhy dochází ke tvorbě protizánětlivých proteinů a antioxidantních enzymů 2. fáze, což bylo potvrzeno v modelech *in vitro* i *in vivo*. Tento terapeutický proces by mohl být nadějný v různých neurodegenerativních stavech [55,56].

V dalším výzkumu na modelech (*in vitro*, *in vivo*) kyselina karnosová zvýšila synaptické a dendritické markery, snížila množství A β plaků, astrogliózu a fosfo – tau barvení v hippocampu [57].

Mimo jiné se také předpokládá, že kyselina karnosová prodlužuje existenci acetylcholinu v synaptické štěrbině, což může vyvolat cholinergní působení u Alzheimerovy choroby z důvodu inhibice hydrolýzy acetylcholinu [58]. Je také tvrzeno, že cholinergní neurony degenerují v předním mozku, čímž dochází ke ztrátě cholinergní neurotransmise v mozkové části kůry. To může být terapeuticky důležité z hlediska zapojení cholinergního systému bazálního předního mozku do kognitivního zpracování paměti a pozornosti [59].

V lidském mozku se nachází dvě formy cholinesteras: butyrylcholinesterasa (BuChE) a acetylcholinesterasa (AChE). Nalezneme je v neuronech, oligodendrocytech, v astrocytech, ve spleti u Alzheimerovy choroby a v neuritických placích [60]. Uvádí se, že během Alzheimerovy choroby se v mozkové kůře AChE aktivita snížila, nýbrž BuChE aktivita se snížila nebo zůstala nezměněna [61].

Studie hodnotila vliv subchronického podávání extraktu z rozmarýnu na kognitivní vlastnosti a chování potkanů. Dále také hodnotila úroveň AChE a BuChE genové exprese a aktivitu ve frontální kůře a hippocampu. Bylo zjištěno, že rozmarýnový extrakt zmírňoval dlouhodobou paměť a inhiboval AChE aktivitu. BuChE aktivita byla naopak zvýšena v obou částech mozku. BuChE exprese byla snížena v kůře a v hippocampu zase zvýšena [62]. Závěrem by se dalo říci, že rozmarýnový extrakt by mohl zlepšit dlouhodobou paměť, a to inhibicí AChE v potkaním mozku [32].

Další tým aplikoval aromaterapii na pacienty s Alzheimerovou chorobou. Účelem byla stimulace kognitivních funkcí prostřednictvím čichu. Bylo navrženo, že by právě aromaterapie mohla mít příznivý účinek [63].

10.1.4 Epilepsie

Jedná se o neurologické onemocnění charakterizované periodickými spontánními záchvaty a poruchami paměti a učení [64]. Záchvaty vedou k zániku neuronů kvůli nadměrné aktivaci glutamátových receptorů [65].

Glutamát hraje důležitou roli v kognitivních činnostech, včetně paměti a učení. Vyšší koncentrace glutamátu či nadměrná aktivace jeho receptoru však vede k neurodegeneraci v centrálním nervovém systému [66].

Dle studií je glutamátová neurotoxicita způsobena generováním ROS a následným poškozením buněčných organel, jako jsou např. mitochondrie [67]. Látky, které jsou schopny neutralizovat ROS, by mohly chránit neurony a zabránit jejich zániku [68].

Studie ukázala, že extrakt z rozmarýnu obsahující 40 % kyseliny karnosové může zlepšit deficit pracovní a prostorové paměti a neuronální degenerace vyvolané toxicitou kyseliny kainové v hippocampu u potkanů. To může být způsobeno antioxidačními vlastnostmi rozmarýnu. Rozmarýn také výrazně snížil nástup a závažnost záchvatů u potkanů. Snížila se také ztráta neuronů v oblasti CA1 [69]. Tyto zlepšující účinky rozmarýnu však musí být více prozkoumány [32].

10.1.5 Závislost

Abstinenční syndrom může ovlivnit motivaci pacienta k účasti v programech léčby závislosti. Řízení symptomů může zlepšit míru úspěšnosti programů léčby závislosti. Studie hodnotila účinnost rostlinného produktu jako doplňkové terapie ke zmírnění abstinčního syndromu při zneužívání opia.

V klinické studii bylo 81 pacientů rozděleno do případových a kontrolních skupin. Kontrolní skupina byla po dobu čtyř týdnů léčena metadonem a placebem. Ve stejném čase byla léčena případová skupina metadonem a drcenými sušenými listy *Rosmarinus officinalis* v množstvích 300 mg. Byly podávány pacientům v případové skupině ve formě 16 kapslí/den první 3 dny, další 4 dny bylo podáváno 12 kapslí/den a následující týden 8 kapslí v rozdělených dávkách. Výskyt abstinčního syndromu byl srovnáván mezi skupinami 3., 7. a 14. den po zahájení léčby. Byly kontrolovány možné příznaky abstinčního syndromu. K hodnocení abstinčního syndromu u pacientů byla použita klinická škála vysazení opioidů

(COWS – Clinical opioid withdrawal scale). Pacienti v případové skupině měli méně závažný abstinenční syndrom ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Studie potvrdila, že by rozmarýn mohl být použit ke zmírnění abstinenčních příznaků během léčby závislosti na opiu a pravděpodobně i závislosti na dalších opioidech. Během čtyř týdnů byla také prokázána účinnost rozmarýnu ve snižování nespavosti, muskuloskeletální bolesti u závislých na opiu a zlepšení spánku [70].

10.1.6 Neuropatická bolest

Studie prokázala, že vodnoalkoholový extrakt z rozmarýnu a karnosolu inhibuje formálním vyvolanou bolest a zánět u myší [71].

V další studii bylo odhaleno, že různé triterpeny (např. kyselina oleanolová a kyselina ursolová) obsažené v rozmarýnu vykazují protizánětlivé a antinociceptivní vlastnosti v experimentálních modelech bolesti u myší. Jednalo se např. o testy svíjení vyvolané kyselinou octovou, formalinový test a model artritické bolesti u myší. U zmíněných triterpenů byla také odhalena podobná schopnost, která byla pozorována u ketorolaku, nesteroidního protizánětlivého léku a typického klinického analgetika [72].

Gonzales – Trujano a kolegové studovali antinociceptivní vlastnosti ethanolového extraktu z rozmarýnu získaného z jeho nadzemních částí. Porovnávali antinociceptivní vlastnosti rozmarýnu s tramadolem, anebo s kyselinou acetylsalicylovou. Zjištěná data poukazují na to, že nadzemní části rozmarýnu vykazují protizánětlivé a antinociceptivní účinky [73].

Ghasemzadeh a kolegové provedli výzkum, ve kterém zkoumali potenciální protizánětlivé vlastnosti ethanolového extraktu z rozmarýnu a kyseliny rozmarýnové u modelu potkana s chronickým poraněním sedacího nervu (CCI – chronic constriction injury) a tím vyvolané neuropatické bolesti. Během 14 dnů byl intraperitoneálně podáván ethanolový extrakt z rozmarýnu a kyselina rozmarýnová do oblasti bederní páteře a byla posouzena exprese oxidačního stresu a zánětlivých markerů zahrnující PGE-2, IL-1b, COX2 a MMP2 [74].

Získané údaje posílily tradiční využití rozmarýnu v léčbě zánětlivých onemocnění a úlevě od bolesti. Dle těchto údajů by se ethanolový extrakt z rozmarýnu a kyselina

rozmarýnová mohly stát potenciálními kandidáty v léčbě neurologických poruch doprovázené zánětem a bolestí [32].

V další studii byly zkoumány na myších analgetické účinky rozmarýnové silice a její farmakodynamické interakce s paracetamolem a kodeinem. Výsledky posílily užití rozmarýnu ve zvládnání bolesti a také podpořily užití rozmarýnové silice v kombinaci s analgetickými léky [75].

Dle dosažených údajů lze konstatovat, že rozmarýnová silice má protizánětlivou a periferní antinociceptivní aktivitu. Studie zkoumala vliv rozmarýnové silice na analgetický účinek a percutánní absorpci topického gelu diklofenaku u myší. Bylo pozorováno, že rozmarýnová silice zvýšila percutánní absorpci diklofenaku [76].

Další studie se zabývala pacienty na hemodialýze. Uvedla, že téměř 54 % těchto pacientů trpí bolestmi [77]. Až 64 % bolestí je muskuloskeletálního charakteru [78]. Lokální aplikace rozmarýnu dokázala zmírnit četnost a závažnost recidivy muskuloskeletální bolesti u těchto pacientů [79].

Bolest se objevuje také u pacientů s diagnostikovaným onemocněním diabetes mellitus. Studie uvedla, že více než polovina diabetiků trpí diabetickou neuropatií a jí způsobenou bolestí [80]. Hyperglykémie je vedena jako hlavní faktor poškození nervového systému [81].

V další studii byl u modelu potkana streptozotocinem vyvolán diabetes. Následně byly po dobu 21 dní studovány neuroprotektivní a antihyperalgetické účinky extraktu z rozmarýnu. Bylo zde pozorováno, že rozmarýnový extrakt zlepšil hyperalgezi, hyperglykémii a motorický deficit [82].

Výzkum se také zaměřil na účinek rozmarýnové silice v aromaterapeutické masáži u pacientů s onemocněním diabetes mellitus. U 46 diabetiků byl pozorován vliv na kvalitu života a závažnost neuropatické bolesti. Pacienti uvedli zlepšení neuropatické bolesti a zvýšení kvality života [83].

10.1.7 Stres a úzkost

Ve studii byl na molekulární úrovni hodnocen účinek inhalace rozmarýnové silice. Bylo prokázáno snížení stresu *in vitro* za použití PC12 buněk a *in vivo* za pomoci myší.

Výsledky ukázaly, že inhalace rozmarýnové silice snížila stres snížením hladiny kortikosteronu v séru a zvýšila hladinu dopaminu v mozku *in vivo*. Dá se říci, že tato silice může regulovat sympatický nervový systém a také aktivitu osy hypothalamus – hypofýza – nadleiviny (HPA) [84].

U kyseliny kávové byl také prokázán antidepresivní účinek. V závislosti na podané intraperitoneální dávce byl také u myších dospělých samců pozorován anxiolytický účinek kyseliny rozmarýnové [85].

Rozmarýn podávaný v množství 500 mg dvakrát denně po dobu jednoho měsíce může mít příznivý vliv na posílení prospektivní a retrospektivní paměti, snížení úzkosti, depresivních stavů a zlepšení kvality spánku u vysokoškolských studentů [86].

10.1.8 Parkinsonova choroba

Jedná se o neurodegenerativní onemocnění způsobené ztrátou dopaminergních neuronů v substantia nigra. Projevuje se bradykinezi, klidovým třesem, rigiditou a posturální nestabilitou [87].

Nedávné studie naznačují, že na ztrátě dopaminergních neuronů u Parkinsonovy choroby se podílí oxidační stres [88].

V další studii byl sledován ochranný účinek kyseliny karnosové u potkaního modelu Parkinsonovy choroby vyvolané 6 – hydroxydopaminem. Ochrana kyseliny karnosové je způsobena jejími antioxidačními a antiapoptotickými účinky [89].

10.2 Antikancerogenní účinky

Normální buňky kontrolují produkci a uvolňování růstových faktorů, které regulují buněčný růst. Tím zajišťují buněčnou homeostázu a udržují normální tkáňovou architekturu. V rakovinných buňkách je homeostáza narušena [90].

Rakovinné buňky se vyznačují zvýšenou rychlostí růstu a odolností vůči apoptóze. Jejich schopnost vyhnout se homeostáze, nekontrolovatelně se množit a zároveň se vyhnout programované buněčné smrti (apoptóze) je zapříčiněna prostřednictvím mutací klíčových signálních molekul, které regulují dráhy zapojené do buněčné proliferace a přežití [91].

Klinická účinnost chemoterapie u neoplastických onemocnění je často snížena nežádoucími účinky. Je proto nezbytné zavést alternativní léčbu. U několika přírodních látek rostlinného původu byla prokázána úspěšnost v prevenci a léčbě mnoha nádorů. Jednou z těchto rostlin je právě *Rosmarinus officinalis* L. [92].

Analýza všech látek obsažených v rozmarýnu naznačuje, že nejúčinnějšími molekulami proti neoplastickému růstu jsou diterpeny. Za nimi následují triterpeny, které prokázaly nižší účinnost [93].

Antikancerogenní účinek rozmarýnu souvisí s jeho různým působením, jako jsou např. antioxidační účinky, antiangiogenní vlastnosti, epigenetické působení, regulace imunitní a protizánětlivé odpovědi, modifikace specifické metabolické dráhy a zvýšená exprese onkosupresorových genů [92].

Kyselina karnosová a karnosol blokují některé angiogenní funkce endoteliální buňky. Jedná se o blokaci schopnosti diferenciaci, proliferaci a migraci. Zjistilo se, že jejich účinky na růst endoteliálních a rakovinných buněk by mohly být způsobeny stimulací programované buněčné smrti. Inhibice angiogeneze *in vitro* prostřednictvím rozmarýnu byla potvrzena studii *in vivo*, které využívaly kuřecí membránový chorioalantoický test [94]. Kyselina karnosová také blokuje cytokiny indukovanou expresi adhezních molekul a adhezi monocytů k endoteliálním buňkám prostřednictvím systému zahrnující NF-kB [95,96].

Jak bylo zmíněno výše, rozmarýn a jeho deriváty také vykazují epigenetický účinek. Histon deacetylasy (HDAC) jsou enzymy, které regulují genovou expresi působením na acetylovou skupinu histonu. Anomální expresí těchto enzymů dochází ke vzniku nádorů [97]. Zejména enzym HDAC2 byl popsán jako vysoce exprimovaný v nádorových buňkách, kde snižuje expresi p53. To vede ke snížení programované buněčné smrti [92].

Vědci zkoumali účinek kyseliny rozmarýnové s ohledem na suberoylanilid hydroxamovou kyselinu (SAHA). Jedná se o inhibitor HDAC využívaný v protinádorové terapii. Kyselina rozmarýnová vykazovala podobné účinky jako SAHA. Došlo ke snížení buněčného růstu, k blokaci vzniku nádorových sféroidů, k apoptóze nádorových buněk a k blokaci exprese HDAC2. Kyselina rozmarýnová také snížila cykliny D1 a E1 a množící se buněčné jaderné antigeny, zatímco p21 byl zvýšen [98].

Antineoplastické působení rozmarýnu by také mohlo probíhat prostřednictvím regulace imunitního systému. Gomez de Cedron a kolektiv zkoumali účinky doplňku stravy

obsahujícího superkritický extrakt z rozmarýnu a olej ze žraločích jater bohatý na alkyglyceroly jako možnou doplňkovou léčbu pro subjekty s rakovinou. Jejich zjištění naznačují pozitivní vliv na imunitní systém pomocí stimulace vrozené imunitní odpovědi. Tato zvýšená odpověď je způsobena cytotoxickými přirozenými zabíječi a vytvořením protizánětlivého cytokinového profilu. Mohlo by tedy dojít k podpoře imunitní odpovědi na rakovinné buňky [99].

Deriváty rozmarýnu je možné využívat při léčbě mnoha neoplastických onemocnění. U rakoviny tlustého střeva byly účinky derivátů rozmarýnu zdůrazněny prostřednictvím studie *in vitro* a na experimentálních zvířecích modelech *in vivo*. Různé studie také prokázaly účinky rozmarýnu na karcinom žaludku a spinocelulární karcinom jícnu [92].

Výzkum *in vitro* prokázal, že surový extrakt z plodů rozmarýnu působí významně cytotoxicky na nádorové buňky žaludku a buněčné linie KYSE30. Bylo také prokázáno, že nádorové buňky žaludku lépe reagovaly na cytotoxické působení extraktu z rozmarýnu než buněčná linie spinocelulárního karcinomu jícnu. Během analýzy buněčného cyklu bylo potvrzeno, že extrakt z rozmarýnu spustil blokádu fáze G2/M v buněčných liniích rakoviny žaludku [100].

Antineoplastický účinek rozmarýnu byl prokázán také u rakoviny slinivky břišní [101]. Gonzalez-Vallinas a kolektiv hodnotili protirakovinné působení extraktů získaných superkritickou extrakcí z rozmarýnu na buňky rakoviny slinivky břišní a tlustého střeva. Údaje o životaschopnosti buněk ukazují, že nádorovými buňkami citlivými na extrakt z rozmarýnu jsou PANC-1 a MIA-PaCa-2 v pankreatu. Dalšími citlivými nádorovými buňkami jsou SW620 a DLD-1 v tlustém střevě. Buňky rakoviny tlustého střeva lépe reagují na antiproliferativní působení rozmarýnových extraktů než buňky rakoviny slinivky břišní [102].

Účinky derivátů rozmarýnu byly zkoumány také u hepatocelulárního karcinomu, u rakoviny plic či u mozkových novotvarů [92].

Pozitivní účinky rozmarýnu byly taktéž identifikovány u novotvarů ženského reprodukčního systému. Rozmarýnové silice vyvolaly silné snížení buněčného růstu v lidské buněčné linii A2780 karcinomu vaječnicků. Intenzivní cytotoxický účinek byl vyvolán i u jiných lidských buněčných linií rakoviny vaječnicků, např. SK-OV-3 nebo HO-8910 [103,104].

Dobrych výsledků bylo také dosaženo při užití rozmarýnu u pacientek s rakovinou děložního čípku [92].

Další výzkumy zkoumaly účinky rozmarýnu na rakovinu kůže, u které je nejčastějším typem melanom [92]. V jednom z těchto výzkumů bylo potvrzeno, že karnosol blokoval šíření vysoce metastatických myších buněk melanomu B16/F10 v testu prováděném *in vitro* [105]. V několika dalších experimentálních modelech zahrnující buněčné linie BEAC, HT-1080 a HUVEC způsobila kyselina karnosová snížení životaschopnosti buněk, adhezi a difuzi. Dále zvýšila programovanou buněčnou smrt a způsobila zástavu buněčného cyklu [94,106]. V další studii 65% vodnoalkoholový extrakt z rozmarýnu snižoval v závislosti na dávce a čase růst lidské buněčné linie melanomu A375, která je obecně vysoce rezistentní vůči chemoterapeutickým lékům. Studie buněčného cyklu prokázala, že rozmarýnový extrakt snížil buněčný růst prostřednictvím cytotoxického a cytostatického působení [107].

Karcinogeneze dutiny ústní vyvolaná 7, 12-dimethylbenz[a]anthracenem (DMBA) u syrských křečků je běžným a velmi známým experimentálním modelem pro analýzu molekulárních a histologických změn, ke kterým dochází při karcinogenezi dutiny ústní.

Ve studii se rakovina dutiny ústní objevila v bukálních váčcích zvířat po podávání 0,5% DMBA třikrát týdně po dobu 14 týdnů. Podávání DMBA křečkům vyvolalo vznik spinocelulárního karcinomu. Bylo však prokázáno, že u zvířat, kterým byla podávána ústní sondou kyselina karnosová a zároveň podávána DMBA, se zcela zabránilo vzniku rakoviny. Podávání kyseliny karnosové také vyvolalo změny v expresi několika proliferativních, apoptotických, protizánětlivých a angiogenních molekul ve prospěch blokace změněného buněčného růstu [108].

U derivátů rozmarýnu se zdá být adekvátním cílem také rakovina močových cest. V ledvinných nádorových Caki – 1 buňkách stimulovala kyselina karnosová programovanou buněčnou smrt prostřednictvím stresu endoplazmatického retikula způsobeného ROS [109].

Byly také prozkoumány účinky karnosolu na nádor prostaty. Karnosol vyvolal zástavu buněčného cyklu ve fázi G2, zvýšil několik regulačních proteinů (např. p21 a p27) a snížil cyklin-dependentní kinasu-2 a -6 a cyklin-A, -D1 a -D2 [110].

Nejzajímavějším vztahem mezi rozmarýnem a rakovinou prostaty je schopnost rozmarýnu zasáhnout prostřednictvím hormonálních receptorů. Androgenní receptor je známým cílem pro nádory prostaty. Výhody antiandrogenů jsou však krátkodobé, jelikož

v androgenním receptoru probíhají molekulární změny rychle a způsobují rezistenci na antiandrogeny u téměř 50 % pacientů [92].

Studie zkoumala účinek rozmarýnového extraktu na zvýšení degradace androgenního receptoru. Dvě buněčné linie rakoviny prostaty a epitelální buňky prostaty od subjektů podrobených prostatektomií byly léčeny extraktem z rozmarýnu. Bylo zjištěno, že rozmarýnový extrakt dokázal snížit expresi androgenního receptoru. Byly také provedeny studie *in vivo*, ve kterých bylo potvrzeno, že rozmarýnový extrakt blokuje buněčný růst v myších xenograftech obsahující nádorové buňky prostaty. Vědci prokázali, že při orální konzumaci extraktu z rozmarýnu byla výrazně snížena proliferace rakoviny ve srovnání se zvířaty, kterým nebyl podáván tento extrakt [111].

Gonzalez-Vallinas a kolektiv studovali protirakovinné vlastnosti superkritického fluidního extraktu z rozmarýnu v různých buňkách rakoviny prsu. Zdůraznili, že tento extrakt drasticky zvýšil účinek léku tamoxifen, paklitaxel a trastuzumab [112].

Účinnost rozmarýnu a jeho derivátů byla také potvrzena u hematologických neoplastických patologií. Rozmarýn účinně působí na buněčné linie akutní leukémie. Existují však i data o působení rozmarýnu na buněčné linie chronické myeloidní leukémie [92].

Byla provedena studie, ve které byla použita buněčná linie chronické myeloidní leukémie KBM-7. Zjistilo se, že kyselina karnosová působí protinádorovým účinkem na tyto buňky. Antiproliferativní působení mělo spojitost se stimulací programované buněčné smrti a zástavou buněčného cyklu. Kromě toho bylo také zjištěno, že blokace růstu buněk chronické myeloidní leukémie KBM-7 po podání kyseliny karnosové mohlo být v podstatě způsobeno snížením exprese microRNA-780. Tato zjištění naznačují, že by kyselina karnosová mohla být užitečnou látkou v léčbě chronické myeloidní leukémie [113].

Chemorezistence je hlavní překážkou účinné terapie neoplastických onemocnění. Prokázalo se, že rozmarýn a jeho deriváty jsou schopny snížit chemorezistenci a zvýšit účinek chemoterapie [92].

5-fluorouracil (5-FU) je nejpoužívanější lék u kolorektálního karcinomu, avšak rezistence na tuto látku je zcela běžná. Studie zkoumala účinky superkritického fluidního extraktu z rozmarýnu (SFRE) na různých lidských buněčných liniích rakoviny tlustého střeva. Ukázalo se, že SFRE působí synergicky spolu s 5-fluorouracilem na buňky rakoviny tlustého střeva. Také bylo zjištěno, že SFRE zvýšil citlivost buněk k 5-FU, které byly doposud

k tomuto léku rezistentní. Z toho vyplývá, že SFRE představuje prospěšné činidlo proti nádorovým buňkám citlivým na 5-fluorouracil, ale také proti buňkám vůči tomuto léku rezistentním [114].

V další studii byly podobné výsledky získány u buněčných linií glioblastomu. Prokázalo se, že podávání etoposidu, extraktu z rozmarýnu a kombinace extraktu z rozmarýnu s etoposidem bylo účinné v ničení glioblastomu. Extrakt z rozmarýnu také zvýšil cytotoxicitu etoposidu. Při současném použití rozmarýnového extraktu a etoposidu rozmarýnový extrakt podporoval růst myších embryonálních fibroblastů (MEF) a zároveň snižoval negativní dopad etoposidu na tyto buňky. Dá se tedy předpokládat, že extrakt z rozmarýnu chrání zdravé buňky od negativního účinku etoposidu, aniž by snižoval jeho účinek v buňkách glioblastomu [115].

Další studie se zabývala synergickým působením extraktu z rozmarýnu a cisplatiny na buňky rakoviny vaječníků citlivých na cisplatinu a rezistentních na tento lék. Vědci prokázali, že kyselina karnosová, karnosol a kyselina rozmarýnová byly schopny synergizovat s cisplatinou na buňky rakoviny vaječníků citlivých vůči tomuto léku. Pouze karnosol prokázal synergii i na rakovinné buňky, které byly vůči cisplatině rezistentní [116].

Synergické působení bylo také prokázáno u buněčných linií melanomu. Kyselina karnosová může zvýšit cytotoxicitu karmustinu a lomustinu a vyvolat zástavu buněčného cyklu v buňkách B16F10 [117].

Rozmarýn zastavuje aktivaci karcinogenů, zvyšuje aktivitu antioxidantních enzymů, snižuje zánět stimulující nádor, snižuje růst buněk, stimuluje programovanou buněčnou smrt a potlačuje angiogenezi a invazi nádoru [118]. Kvůli značným problémům jsme však pravděpodobně ještě daleko od možnosti využívat rozmarýn a jeho deriváty v klinické praxi [92].

10.3 Protizánětlivé účinky

Léčivé rostliny byly široce využívány v různých komunitách a hrály důležitou roli v léčbě nemocí lidí i zvířat. V dnešní době jsou zkoumány stále častěji kvůli jejich výhodám a menšímu počtu nežádoucích účinků ve srovnání s farmakologickými léky. Mohou být také použity jako doplňková léčba pro posílení terapie [119].

Zánětlivá onemocnění jsou hlavní příčinou morbidity v celosvětové populaci. Pokud zánět není pod kontrolou, může vést k řadě onemocnění. Příkladem je vyústění v revmatoidní artritidu, roztroušenou sklerózu, zánětlivá onemocnění střev, psoriázu, imunitní zánětlivá onemocnění a neoplastické přeměny. Chronický zánět také souvisí se stádiem tumorigeneze, kde představuje rizikový faktor pro výskyt některých druhů rakoviny. Chronická onemocnění se obvykle projevují jako přetrvávající zánět nízkého stupně. U některých z těchto onemocnění léčba stále představuje problém vzhledem k nedostatku účinných a bezpečných léků. Proto bylo vyvinuto mnoho zvířecích modelů ke studiu a hodnocení protizánětlivých účinků léčiv [120].

U lidí se akutní zánět vyznačuje okamžitým nástupem, zvýšením závažnosti v krátké době a příznaky, které mohou přetrvávat několik dní. Subakutní zánět je charakterizován jako období mezi akutním a chronickým zánětem a může trvat 2 až 6 týdnů. Zánět přetrvávající déle než 6 týdnů je považován za chronický. Lze sem řadit také pomalý, dlouhodobý zánět trvající několik měsíců až let [121].

Studie zkoumaly potenciální protizánětlivé účinky rozmarýnu na preklinických modelech zánětu *in vivo*.

V analyzovaných studiích bylo použito u myši a potkanů mnoho modelů k testování protizánětlivého účinku rozmarýnu. Nejpoužívanějším modelem se stal model edému tlapky, následoval model akutního poškození jater a model astmatu. Další studie se týkaly modelů kolitidy, neuropatické bolesti, artritidy, ušního edému a hepatokarcinomu [122].

Pro hodnocení zánětu převládá model edému tlapky, pravděpodobně kvůli jeho použití jako předběžný test pro screening potenciálních protizánětlivých léčiv.

Z mediátorů zánětu byly ve studiích nejvíce hodnoceny TNF- α , IL-1, IL-6 a myeloperoxidasa (MPO). Zvýšení těchto zánětlivých biomarkerů potvrdilo nástup zánětu. Hladina těchto biomarkerů se po léčbě rozmarýnem snížila. Protizánětlivý cytokin IL-10 byl také hodnocen v různých studiích a bylo zjištěno, že léčba rozmarýnem zvýšila hladiny tohoto cytokinu. Tím se přispělo ke snížení zánětu. Tyto účinky jsou důkazem protizánětlivé aktivity *Rosmarinus officinalis* a jeho izolovaných sloučenin [120].

Ve studiích byly také hodnoceny antioxidantní enzymy, vzhledem k tomu, že souvisejí se zánětem. Následovalo hodnocení superoxid dismutasy (SOD), katalasy (CAT), redukovaného glutathionu (GSH) a glutathion peroxidasy (GPx) kvůli jejich možnému účinku

na zánětlivé stavy. Ve studiích došlo po vyvolání zánětu k poklesu těchto biomarkerů a tento pokles se projevil jako přírůstek oxidačního stresu. Po léčbě rozmarýnem se hladiny antioxidantních biomarkerů zvýšily a došlo k zesílení endogenní antioxidantní aktivity. Tím se opět přispělo ke zmírnění zánětu. Tyto účinky jsou důkazem antioxidantní aktivity rozmarýnu a jeho izolovaných sloučenin.

Analyzované studie také odkazují na několik zánětlivých drah, které souvisejí s protizánětlivou aktivitou rozmarýnu a jeho hlavních obsahových látek. Nejvíce se jedná o transkripční faktor NF- κ B, oxid dusnatý (NO) a COX-2 [122]. Ve studii bylo prokázáno, že jeho extrakt inhibuje aktivaci NF- κ B [123]. V různých studiích autoři uvádí, že protizánětlivý účinek rozmarýnu může být zprostředkován inhibicí dráhy NF- κ B a snížením exprese COX-2 a indukovatelné syntázy oxidu dusnatého (iNOS) [124,125,126,127].

Bylo zjištěno, že karnosol a kyselina karnosová inhibují produkci NO. Kyselina karnosová potlačuje expresi iNOS a COX-2, čímž dochází k inhibici produkce NO a TNF- α . Toto navíc inhibuje i jadernou translokaci NF- κ B. Karnosol zeslabuje hladiny iNOS a také snižuje NF- κ B. Autoři však uvádějí, že samotný karnosol či kyselina karnosová vykazují slabší protizánětlivou a antioxidantní aktivitu než extrakt z rozmarýnu [128]. V další studii autoři uvádí, že kyselina rozmarýnová může vykazovat protizánětlivou aktivitu inhibicí aktivity neutrofilů, aktivity MMP-9 a modulací dráhy NF- κ B [129].

Různé studie se zabývaly výzkumem protizánětlivého účinku kyseliny rozmarýnové. Zjistilo se, že tato obsahová látka rozmarýnu účinně působí na mnoho zánětlivých onemocnění. Příkladem je zánětlivé onemocnění střev (IBD), které zahrnuje Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Dále kyselina rozmarýnová působí protizánětlivě na artritidu, u které by také mimo jiné mohla výrazně zlepšit ztuhlost a tělesné postižení u dospělých s osteoartrózou kolene a významně snížit bolest [129].

Protizánětlivý účinek kyseliny rozmarýnové byl také potvrzen u atopické dermatitidy. U 21 pacientů s mírnou atopickou dermatitidou byla podávána dvakrát denně do flexe lokte 0,3% emulze kyseliny rozmarýnové. Bylo zjištěno, že kyselina rozmarýnová mohla výrazně snížit skóre závažnosti atopické dermatitidy (SCORAD), snížit svědění a transepidermální ztrátu vody (TEWL). V epikutánním testu (patch test) nedošlo k žádné reakci pacienta, což naznačuje, že kyselina rozmarýnová může být bezpečně aplikována na lidskou pokožku. Výsledky ukazují, že tato látka by mohla být užívána jako terapeutické činidlo pro léčbu atopické dermatitidy [129].

Bylo zjištěno, že kyselina rozmarýnová inhibuje ovalbuminem indukovaný zánět dýchacích cest na myším modelu astmatu [130]. V další studii se zjistilo, že kyselina rozmarýnová snížila počet zánětlivých buněk a eozinofilů. Histopatologické snímky plic ukázaly, že léčba touto látkou snížila průnik zánětlivých buněk okolo průdušek a perivaskulárních oblastí a inhibovala sekreci hlenu v plicní tkáni. Kyselina rozmarýnová by také mohla snížit hladinu IL-4. Výsledky této studie vysoce podpořily potenciální využití kyseliny rozmarýnové jako protizánětlivého léku v léčbě alergického astmatu. Autoři také uvedli účinek rozmarýnového extraktu na pacienty s astmatem, kteří jsou rezistentní na rutinní léčbu [131]. Zjistilo se, že skóre testu kontroly astmatu (ACT) se po léčbě rozmarýnem výrazně zvýšilo. V klinickém hodnocení se velmi zlepšil kašel, sputum a dušnost ve skupině subjektů užívajících *Rosmarinus officinalis*. Zároveň došlo po léčbě rozmarýnem k významnému snížení vydechaného oxidu dusnatého (FENO). Dospělo se k názoru, že rozmarýn a kyselina rozmarýnová mají potenciál k léčbě astmatu.

Protizánětlivý účinek kyseliny rozmarýnové byl zkoumán také v dalších studiích. Jednalo se o studie zabývající se alergickou rýmou, periodontálními onemocněními, akutní pankreatitidou či mastitidou [129].

10.4 Antihyperglykemické účinky

Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) je onemocněním charakterizované poruchou účinku a sekrece inzulínu [132]. Následkem toho dochází k deregulaci metabolismu glukózy a tuků v různých tkáních včetně kosterního svalstva, tukové tkáně a jater. Dochází k selhání udržení normální hladiny glukózy v krvi. Tento stav spojený s hyperglykemií a hyperlipidemií vede k mnoha komplikacím, jako je retinopatie, nefropatie, neuropatie, mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace a kardiovaskulární potíže [133].

Současné terapeutické strategie diabetu se zaměřují na zvládnutí a zmírnění patologických stavů. Zahrnují také úpravy životního stylu, např. zdravá strava, kontrola hmotnosti a pravidelná fyzická aktivita. Vše doplněné medikamentózní léčbou [134].

Mnoho konvenčních léků pochází z rostlinných zdrojů. Příkladem je aspirin (z vrbové kůry), digoxin (z náprstníku), chinin (z kůry chinovníku) či morfin (z máku setého). Před a po objevení inzulínu se v lidovém léčitelství používaly bylinky s hypoglykemickými účinky a

jejich použití přetrvává i nadále. Důkazem je metformin, který byl purifikován z rostliny *Galega officinalis* L. [135].

Bylo popsáno, že rozmarýnový extrakt a jeho polyfenolické složky mají antioxidační, protizánětlivé, antikancerogenní a antihyperglykemické účinky [135]. Polyfenoly nacházející se v rostlině v nejvyšším množství jsou kyselina karnosová, karnosol a kyselina rozmarýnová. Jejich produkce je ovlivněna podmínkami růstu, např. vystavením slunečnímu záření, kvalitou půdy či dostupností vody [136]. Kromě toho mají anatomické části této rostliny různé úrovně celkového množství fenolů. Listy obsahují nejvyšší koncentraci polyfenolů ve srovnání s dalšími částmi rostliny (stonky, větve a květy) [137].

Výše zmíněné biologické účinky rozmarýnového extraktu vysoce korelují s obsahem polyfenolů a předpokládá se, že jsou za ně zodpovědné převážně kyselina karnosová, karnosol a kyselina rozmarýnová [135].

Rozmarýnový extrakt vykazuje významnou inhibiční aktivitu vůči α -glukosidase [138]. Bylo také zjištěno, že je silným inhibitorem DPP-IV (dipeptidyl peptidasy-4) srovnatelným se sitagliptinem. Prokázalo se, že karnosol, nacházející se v nejvyšším množství v rozmarýnovém extraktu, má silnou vazebnou aktivitu k DPP-IV [139].

Studie také prokázaly antilipolytickou aktivitu *in vitro* u rozmarýnu, kyseliny rozmarýnové a kyseliny karnosové, která je podobná účinku inzulínu [135].

Studie *in vitro* ukázaly, že podobně jako inzulín inhibuje rozmarýnový extrakt produkci glukózy prostřednictvím hepatocytů. Bylo prokázáno, že extrakt z rozmarýnu významně potlačuje glukoneogenezi v HepG2 hepatocytech [140]. V jiné studii rozmarýnový extrakt výrazně zvýšil spotřebu glukózy v hepatocytech (HepG2) v závislosti na dávce. Kromě toho došlo k významnému snížení obsahu buněčného glykogenu a zvýšení glykolytické rychlosti [141].

Antihyperglykemické účinky rozmarýnu a jeho složek byly také hodnoceny u různých zvířecích modelů s diabetem mellitem 2. typu. Experimentálními zásahy, např. chemickými (streptozotocin a alloxan) či dietními modifikacemi (diety s vysokým obsahem tuku a fruktózy), byl vyvolán T2DM u zvířecích modelů a následně byly studovány účinky rozmarýnu na přidružených biomarkerech. Rozmarýn nebyl rozsáhle hodnocen v klinických studiích, jejichž součástí byli lidé. *In vivo* modely prokazují, že rozmarýn a jeho hlavní složky

(kyselina karnosová a kyselina rozmarýnová) mají významné *in vivo* antihyperglykemické a antihyperlipidemické vlastnosti [135].

Jak již bylo uvedeno výše, streptozotocin (STZ) se tradičně využívá k vyvolání diabetu mellitu 1. i 2. typu podporující smrt β buněk prostřednictvím alkylace DNA [142]. Vysoká dávka streptozotocinu zhoršuje sekreci inzulínu, čímž napodobuje diabetes mellitus 1. typu. Nízké dávky vyvolávají mírné zhoršení sekrece inzulínu, které připomínají klinické rysy diabetu mellitu 2. typu. Různé studie využívají nízké dávky streptozotocinu ke studiu akutních a chronických účinků rozmarýnu a jeho polyfenolických složek [135].

U myši s onemocněním diabetes mellitus vyvolaným streptozotocinem byl v jedné studii podáván vodný rozmarýnový extrakt po dobu tří měsíců. Výsledkem byl významný pokles plazmatické hladiny glukózy nalačno. Během studie nedošlo k žádným změnám v aktivitě alkalické fosfatasy, bilirubinu a kreatinu. Což naznačuje, že rozmarýn nezpůsobuje cytotoxicitu a histotoxicitu [143]. Jiná studie se zabývala podáváním 50% ethanolového extraktu z rozmarýnu u STZ potkanů. Výsledkem bylo výrazné snížení hladiny glukózy v plazmě v důsledku inhibice střevní glukosidasy [144]. V další novější studii byl denně podáván vodný rozmarýnový extrakt po dobu tří týdnů. Došlo k výraznému snížení hladiny glukózy v krvi jak u zdravých potkanů, tak u diabetických potkanů vyvolaných STZ [145].

Podobné účinky byly pozorovány ve studii diabetických potkanů vyvolaných streptozotocinem, ve které došlo ke snížení hladiny glukózy v krvi po podání vodného rozmarýnového extraktu po dobu čtyř týdnů. Extrakt navíc výrazně snížil plazmatickou FPG, TG, celkový cholesterol (TC) a LDL cholesterol. Naopak došlo ke zvýšení HDL cholesterolu a erytrocytů [51]. Další studie taktéž potvrdila výše uvedené tvrzení, a to snížení hladiny glukózy nalačno (FPG), TC, LDL a TG a zvýšení HDL u diabetických potkanů vyvolaných streptozotocinem. V této studii došlo k podávání vodného extraktu z rozmarýnu dva týdny před a tři týdny po injekci streptozotocinu [146].

Také se hojně využívá zvířecí model diabetu vyvolaný alloxanem. Alloxan způsobuje onemocnění diabetes mellitus rychlým vyčerpáním pankreatických buněk vedoucím k zánětu a k trvalé sekundární hyperglykémii. Králíkům s diabetem vyvolaným alloxanem byl po dobu jednoho týdne podáván ethanolový extrakt z rozmarýnu. Došlo k významnému poklesu FPG a zvýšení hladiny inzulínu [22].

Naproti tomu jiná studie ukázala, že intramuskulární podání těkavého oleje rozmarýnového extraktu po dobu 30, 60 a 120 minut naopak inhibovalo uvolňování inzulínu a zvýšilo hladinu glukózy v krvi. To vedlo k hyperglykémii u zdravých i alloxanem indukovaných diabetických králíků [147]. Další studie se zabývala podáním 250 a 500 mg/kg/den extraktu z rozmarýnu smíchaným s vodou (70%). Extrakt byl podáván samcům potkanů po dobu 63 dnů, přičemž nedošlo k ovlivnění sérové hladiny glukózy v krvi, TG, celkového cholesterolu a tělesné hmotnosti. Naopak došlo k významnému snížení hladiny testosteronu, spermatogeneze a hustoty a motility spermií [148].

Kromě T2DM se také setkáváme s onemocněním diabetes mellitus 1. typu (T1DM). Jedná se o autoimunitní chorobu charakterizovanou destrukcí pankreatických buněk a hyperglykemií. Existuje velmi málo studií zabývajících se účinky rozmarýnového extraktu a jeho polyfenolů na T1DM. Studie prokázala, že souběžná léčba kyselinou rozmarýnovou a monoklonální protilátkou anti-CD154 zlepšila přežití aloštěpu ostrůvku u myšího modelu. Tato léčba také vedla k menšímu počtu apoptotických buněk a zvýšené expresi inzulínu a glukagonu [149].

U T1DM je transplantace pankreatických ostrůvků hlavní oblastí intenzivního výzkumu. Ke snížení rejekce transplantátu se používají imunosupresiva, u kterých však dochází ke škodlivým nežádoucím účinkům. Výše uvedená studie ukázala, že polyfenoly rozmarýnového extraktu zlepšily výsledky a minimalizovaly vedlejší účinky při transplantaci ostrůvků. Je však zapotřebí dalšího výzkumu ke zkoumání jejich účinnosti při T1DM [135].

Antidiabetické vlastnosti rozmarýnu byly zkoumány také u lidí. V jedné studii byli účastníci náhodně rozděleni do tří skupin a léčeni 2, 5 nebo 10 g/den sušeného prášku z listů rozmarýnu po dobu 8 týdnů. Došlo ke snížení hladiny glukózy nalačno (FPG), celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů. Navíc došlo ke zvýšení hladiny HDL cholesterolu [150].

10.5 Antifungální účinky

Dermatofyty jsou považovány za třídu hub, které způsobují povrchové infekce zvané dermatofytózy. Keratinizují tkáň jako jsou vlasy, kůže a nehty u lidí a zvířat. Dělí se do tří rodů: *Microsporum*, *Trichophyton* a *Epidermophyton*. V posledních desetiletích se infekce těmito houbami začala rozvíjet alarmujícím tempem, čímž jsou významně zasaženi pacienti s imunitní nedostatečností a chronickými nemocemi. Dermatofyty se léčí kombinací topické a

systematické léčby. U léčby dermatofytóz u lidí je nevíce doporučováno podávání Terbinafinu a Griseofulvinu. Nedávné studie se pokusily najít přírodní antifungální sloučeniny s menšími komplikacemi oproti běžné léčbě v důsledku jejich rozsáhlých nežádoucích účinků, vysokých nákladů, nízké účinnosti a vysoké rezistence vůči léčivům [151].

Trichophyton rubrum je antropofilní saprotrof, který kolonizuje v horních vrstvách odumřelé kůže a je jednou z hlavních příčin vzniku atletické nohy, plísňové infekce nehtů, svědění a kožního onemocnění. Je také příčinou vzniku onemocnění tinea endothrix (vlasy), tinea corporis (tělo) a tinea unguium (nehty) [152].

Studie se zabývala hodnocením antifungálního účinku vodnoalkoholového extraktu z rozmarýnu proti keratinofilním houbám *Trichophyton rubrum* a *Microsporum gypseum*. Antimykotická aktivita byla stanovena pomocí agarové jamkové difúzní metody. Byl měřen průměr inhibiční oblasti obklopující jamku. Vodnoalkoholový extrakt z rozmarýnu se hodnotil ve dvou koncentracích (5 % a 10 %) a výsledky byly zaznamenávány 3., 5. a 7. den. Výsledky ukázaly inhibiční účinek rozmarýnového extraktu na růst mycelia. Lze tedy usuzovat, že vodnoalkoholový extrakt z rozmarýnu je možno považovat za silný antifungální prostředek a lze jej použít jako zdroj pro možnou léčbu plísňových infekcí [153].

10.6 Antioxidační účinky

Rozmarýn je účinným konzervantem potravin díky svým vysokým antioxidačním a antimikrobiálním účinkům. Zejména diterpeny karnosol a kyselina karnosová přispívají až k 90% antioxidačnímu potenciálu rozmarýnu. Také několik studií *in vivo* ukázalo, že podávání rozmarýnu má pozitivní účinek na gastrointestinální zdraví prostřednictvím snížení oxidačního stresu a zánětu v GIT [154].

Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) přezkoumal bezpečnost rozmarýnového extraktu pro použití jako potravinářské přídatné látky. Bylo zjištěno, že hladina NOAEL (Úroveň bez žádných nežádoucích účinků) u rozmarýnového extraktu ve studiích na potkanech trvajících 90 dní byla 180-400 mg RE/kg/den. To se rovná 20-60 mg/kg/den karnosolu a kyseliny karnosové [155]. Tyto hodnoty v překladu znamenají odhadovaný příjem 500-1500 mg/kg/den karnosolu a kyseliny karnosové u dospělých. Porota na základě několika toxikologických studií dospěla k závěru, že tyto limity nepředstavují pro člověka žádná bezpečnostní rizika. Důsledkem toho lze v Evropské unii přidávat

rozmarýnový extrakt do nápojů a potravin v množství až 400 mg/kg (součet karnosolu a kyseliny karnosové) [154].

Několik modelů potravinové matrice bylo použito k vyhodnocení schopnosti rozmarýnového extraktu a rozmarýnové silice (REO) působit jako konzervanty potravin. Jehňatům ve výkrmu byl do krmiva přidáván rozmarýnový extrakt. Balené maso poté vykazovalo vyšší stupeň ochrany před oxidací a mikrobiálním růstem [156]. Po podávání rozmarýnového extraktu se také u jehněčího masa zlepšila skladovatelnost a senzorycké vlastnosti, např. vůně a barva. Tyto faktory se zlepšily s vyšším příjmem karnosolu [157].

Přidání rozmarýnového extraktu do vepřových placiček balených v obalech s modifikovanou atmosférou (MAP) chrání proti oxidaci proteinů a lipidů více než butylhydroxytoluen (BHT), který je běžným syntetickým konzervačním činidlem [157].

Tyto studie ukazují potenciál k užití rozmarýnového extraktu jako přírodní alternativy syntetických konzervantů potravin. Je ovšem třeba provést optimalizaci extraktu, aby bylo dosaženo maximálních výhod rozmarýnového extraktu [154].

Rozmarýnový extrakt byl také přidáván jako antioxidant do olejů. Studie hodnotila vliv alkoholového extraktu z rozmarýnu a jeho silice na oxidační stabilitu lískového oleje během hlubokého smažení. Tato studie ukázala, že lze použít rozmarýnový extrakt k prodloužení životnosti lískového oleje na smažení. Rozmarýn značně inhiboval tvorbu oxidačních produktů. Fenolické sloučeniny a profil obohacených olejů může způsobit zvýšenou stabilitu smažení [158]. Další studie uvedly, že výtažky z rozmarýnu zlepšily senzorycké vlastnosti hranolků, zvýšily oxidační stabilitu oleje, inhibovaly rozklad polynenasycených triacylglycerolů a vznik polárních látek v řepkovém oleji [159,160].

10.7 Hepatoprotektivní účinky

Přírodní antioxidační produkty se stále častěji používají k léčbě různých patologických stavů jater s ohledem na roli oxidačního stresu v jejich patogenezi. Jak již bylo uvedeno výše, rozmarýnová silice se používá jako konzervační látka v potravinářském průmyslu díky svým antioxidačním a antimikrobiálním účinkům. Bylo však prokázáno, že rozmarýnová silice má další zdravotní přínosy [161].

Oxidační stres je nerovnováha mezi endogenní tvorbou ROS a aktivitou antioxidačních systémů. Nedávno byl oxidační stres uznán jako klíčový faktor

v patofyziologických změnách pozorovaných v širokém rozsahu onemocnění jater. Příkladem je subklinická hepatitida bez žloutenky, zánětlivá nekrotická hepatitida, jaterní cirhóza a hepatocelulární karcinom [162,163]. Lepší pochopení role oxidačního stresu u těchto jaterních poruch může vést ke vhodnému použití antioxidantů jako terapeutického přístupu pro onemocnění jater. Přírodní antioxidační produkty si získaly celosvětovou oblibu kvůli jejich účinnosti a bezpečnosti. Téměř polovina těchto prostředků se v dnešní léčbě jater používá ve formě přírodních produktů nebo jejich derivátů [164].

Byla provedena studie s cílem zhodnotit ochranný účinek rozmarýnové silice na poškození jater vyvolané tetrachlormethanem (CCl₄) u potkanů. Dalším cílem bylo prozkoumat, zda je mechanismus účinku rozmarýnové silice spojen s modulací jaterního oxidačního stavu.

Ve studii byla antioxidační aktivita rozmarýnové silice stanovena *in vitro* pomocí testu DPPH. Aktivita enzymových markerů hepatocelulárního poškození v séru a aktivita antioxidačních enzymů v jaterních homogenátech byly měřeny prostřednictvím kinetických spektrofotometrických metod.

Studie odhalila oxidační stav v játrech měřením hladiny peroxidace lipidů (LPx) a sníženého glutathionu (GSH). Dále měřila za použití spektrofotometrických metod aktivitu antioxidačních enzymů, např. katalasy (CAT), peroxidasy (Px), glutathionperoxidasy (GPx) a glutathionreduktasy (GR) v jaterních homogenátech. Měření byla provedena třikrát pro každý vzorek.

Studie se také zabývala účinky rozmarýnové silice na biochemické parametry vyvolané tetrachlormethanem (CCl₄). Ve studii zkoumali koncentrace triglyceridů a cholesterolu v séru za účelem vyhodnocení vlivu rozmarýnové silice na metabolickou funkci jater. Tetrachlormethan (CCl₄) vyvolal mírný pokles triglyceridů a cholesterolu. Hladiny byly částečně obnoveny po podání rozmarýnové silice v dávce 5 mg/kg. Příjem samotné rozmarýnové silice významně neovlivňuje metabolickou funkci jater.

V této studii bylo také zjištěno, že podávání tetrachlormethanu zvířatům vyvolalo statisticky významné zvýšení hladiny celkového i přímého bilirubinu v séru. Zvýšená hladina bilirubinu v séru naznačuje narušenou vylučovací funkci jater. Tento účinek byl navíc zhoršen společnou léčbou s rozmarýnovou silicí v dávce 10 mg/kg. Aby se potvrdilo, že k poškození jater došlo prostřednictvím CCl₄, byla měřena aktivita AST a ALT v séru. Aktivita ALT a

AST byla zvýšena 25krát a 19krát v tomto pořadí v CCl₄ skupině ve srovnání se skupinou ošetřenou fyziologickým roztokem. Léčba zvířat pomocí rozmarýnové silice tyto parametry hepatotoxicity zmírnila. Ke zmírnění došlo zejména ve skupině léčené rozmarýnovou silicí v dávce 10 mg/kg, ve které byla významně snížena aktivita AST ve srovnání se skupinou léčenou CCl₄.

V rámci studie byly také zkoumány biomarkery renálních funkcí. Jednalo se o sérové koncentrace močoviny, kreatininu a kyseliny močové. Tyto biochemické parametry byly zvýšeny ve skupině léčené tetrachlormethanem, což ukazuje na jeho nefrotoxicitu. Parametry byly významně obnoveny po podání rozmarýnové silice.

Aby bylo možné analyzovat antioxidační potenciál rozmarýnové silice a zabránit biochemickým změnám vyvolaným tetrachlormethanem v játrech potkanů, byly měřeny hladiny malondialdehydu (MDA) a glutathionu (GSH). Dále se měřila aktivita katalasy (CAT), peroxidasy (Px), glutathionperoxidasy (GPx) a glutathionreduktasy jako biomarkerů působení rozmarýnové silice.

Jediná dávka tetrachlormethanu vyvolala 24 hodin po podání 3,5 násobné zvýšení hladiny MDA ve srovnání s negativní kontrolní skupinou potkanů. To naznačuje oxidační poškození buněčných membrán. Došlo také k významnému snížení koncentrace glutathionu (GSH) a aktivity všech zkoumaných antioxidačních enzymů, kromě glutathionperoxidasy (GPx). Ta vykazovala zvýšenou aktivitu v jaterních homogenátech.

Výsledky studie ukázaly, že každodenní podávání rozmarýnové silice mohlo částečně normalizovat změněné biochemické parametry v experimentálním modelu akutního poškození jater. Předběžné podávání rozmarýnové silice během 7 dnů významně zvrátil biochemické parametry v jaterních homogenátech související s oxidačním stresem, a to zejména v dávce 10 mg/kg. Také podávání samotné rozmarýnové silice výrazně změnilo většinu studovaných biomarkerů oxidačního stresu a došlo ke zlepšení oxidačního stavu jater.

Ve výsledcích bylo také ukázáno, že rozmarýnová silice vykazuje aktivitu pohlcující volné radikály, což bylo stanoveno DPPH testem. Zprostředkovává své hepatoprotektivní účinky rovněž prostřednictvím aktivace fyziologického obranného mechanismu [161].

10.8 Antibakteriální účinky

V posledních desetiletích celosvětově roste zájem o používání rostlinných extraktů pro prevenci onemocnění dutiny ústní. Hlavní těžiště tohoto zájmu spočívá v identifikaci a izolaci látek, které omezují tvorbu mikrobiálního biofilmu. Ten hraje hlavní roli při vzniku zubního kazu, parodontitidy a periimplantitidy.

Byla provedena klinická studie *ex vivo*, ve které se zkoumaly antimikrobiální účinky extraktu z *Rosmarinus officinalis* proti orálním mikroorganismům v *in situ* počátečních orálních biofilmech.

Počáteční vzorky biofilmu *in situ* od šesti zdravých dobrovolníků byly ošetřeny *ex vivo* pomocí rozmarýnového extraktu v koncentracích 20 mg/ml a 30 mg/ml. Počet životaschopných bakteriálních buněk byl stanoven počítáním jednotek tvořících kolonie. Všechny přeživší bakterie byly izolovány v čistých kulturách a následně identifikovány pomocí MALDI-TOF a biochemických zkušebních postupů. Pro vizualizaci antimikrobiálního účinku v počátečních biofilmech bylo použito barvení živých a mrtvých bakterií v kombinaci s epifluorescenční mikroskopií.

Studie ukázala, že počet jednotek tvořících kolonie v biofilmech ošetřených rozmarýnem byl významně nižší než u neléčených biofilmů. Co se týče bakteriálního složení, byla pozorována velká intra- a interindividuální variabilita. Kromě *Campylobacter* spp. bylo průměrné množství všech bakteriálních taxonů po ošetření rozmarýnem nižší než u neošetřených biofilmů. V neléčených biofilmech bylo zjištěno celkem 49 různých druhů bakterií, zatímco v biofilmech léčených *Rosmarinus officinalis* bylo zjištěno pouze 11 druhů. Barvení živých a mrtvých bakterií potvrdilo, že biofilmy ošetřené rozmarýnem měly významně nižší počet přeživších bakterií než neošetřené biofilmy.

Antimikrobiální účinnost rozmarýnového extraktu může být v budoucnu aplikována v preventivní stomatologii. Extrakt z rozmarýnu v této studii prokázal vysoce významný antimikrobiální účinek na bakterie počátečního orálního biofilmu. Má tedy vysoký potenciál pro prevenci a léčbu onemocnění dutiny ústní, jako je např. kaz a parodontitida. Výsledky této studie podporují užití rozmarýnového extraktu při kontrole biofilmu a tedy i v léčbě zubního kazu a parodontitidy jako bylinného adjuvans přidaného k syntetickým látkám [165].

Další studie se zabývala antibakteriálním účinkem rozmarýnu proti klinickým izolátům rezistentním vůči více léčivům a patogenům přenášeným masem.

V rozvojových zemích je prevalence bakteriálních infekcí poměrně nekontrolovatelná kvůli několika faktorům. Těmi jsou např. pandemie HIV/AIDS, nedostatečná hygiena, přelidněnost a odolnost vůči konvenčním antimikrobiálním látkám. Proto použití antimikrobiálních látek založené na rostlinné bázi by mohlo poskytnout levnou alternativní terapii. V Etiopii je *Rosmarinus officinalis* považován za léčivou rostlinu. Jeho antibakteriální účinky proti mnoha klinickým izolátům však zůstává přehlížena.

Listy rozmarýnu byly extrahovány v ethanolu (EtOH) a následně byla vyhodnocena jeho antimikrobiální aktivita proti deseti klinickým izolátům rezistentním vůči více lékům (MDR), kultivačním patogenům lidského typu a bakteriálním izolátům přenášeným masem. Vyhodnocení bylo prováděno pomocí agarového jamkového difúzního testu.

Ethanolový extrakt z rozmarýnu v různé míře účinně potlačoval růst všech testovaných MDR klinických izolátů. Bylo zjištěno, že *Salmonella* sp. a *Staphylococcus aureus* jsou nejcitlivějšími klinickými izoláty. Stejně tak účinně potlačil ethanolový extrakt z rozmarýnu růst patogenů přenášených masem, zejména *Salmonella* sp. a *Staphylococcus aureus*. To ukazuje jeho potenciál k využití jako přírodní antibakteriální činidlo v masozpracujícím průmyslu. Mechanismus antibioly rostlinného extraktu proti patogenům přenášeným masem jsou považovány za baktericidní.

Výsledky této studie usuzují, že *Rosmarinus officinalis* by mohl být vynikajícím zdrojem antimikrobiálních látek pro bakterie rezistentních na léky a patogeny přenášených masem [166].

Další studie se zabývala rozmarýnovým extraktem a jeho obsahovými látkami působícími jako inhibitory quorum sensing virulence *Staphylococcus aureus*. Jedná se o oportunní patogen, který je častou příčinou kožní infekce. *Staphylococcus aureus* také hraje roli v patogenezi atopické dermatitidy [167].

Quorum sensing je mechanismus, kterým bakterie vnímají, komunikují a reagují v závislosti na své hustotě buněk. Tento komunikační systém mezi buňkami používají bakterie k regulaci celé řady fyziologických funkcí prostřednictvím aktivace genů zapojených do vzniku virulence a biofilmu [168,169]. Operon, který řídí quorum sensing u *S. aureus* se

nazývá „accessory gene regulatory“ neboli agr [170,171]. Agr by mohl být považován za tzv. „gen Jekyll a Hyde“, protože reguluje dvojí osobnost *S. aureus*. Aktivace agr systému způsobuje proměnu přátelského a komenzálního „Dr. Jekyll“ *S. aureus* do zlého a virulentního „Mr. Hyde“.

Virulence *S. aureus* zahrnuje aktivaci quorum sensing agr systému. Tato studie ukázala, že diterpen kyselina karnosová nacházející se v listech rozmarýnu, je specifický inhibitor agr exprese *S. aureus* již v 5 μM . V rozmarýnových listech se nachází také karnosol a kyselina rozmarýnová, nýbrž pouze karnosol je také účinný inhibitor agr exprese [167].

Quorum sensing inhibice (QSI) byla navržena jako alternativní terapeutický přístup ke konvenčním antibiotikům. Cílem QSI je virulence bakterií, nikoliv jejich životaschopnost. Proto existuje menší šance, že si bakterie budou vyvíjet rezistenci k inhibitoru quorum sensing [172,173]. Předpokládá se, že specifickým zaměřením na mechanismy virulence bakterií, nikoliv na životaschopnost, lze řídit patogenitu bakterií, aniž by se zvyšovala šance na rozvoj rezistentního fenotypu. Specifickým zaměřením na mechanismy virulence existuje menší šance narušení složení komenzálních nebo prospěšných mikroorganismů v hostiteli i na jeho povrchu.

Specifická inhibice virulence *S. aureus* za použití topických formulací extraktu z rozmarýnu může nabídnout praktický přístup k prevenci a léčbě atopické dermatitidy [167].

Další studie zjistila, že výtažky z rozmarýnu jsou bezpečné a účinné nejen v kontrole *S. aureus*, ale i *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans* a *Pseudomonas aeruginosa* v obou mono- a polymikrobiálních biofilmech. Bylo navrženo, že extrakty z rozmarýnu by měly mít potenciál k využití jako terapeutická látka při přidání do přípravků, jako jsou např. zubní pasty, pleťové krémy a mýdla [174].

10.9 Antivirové účinky

Lidský respirační syncytiální virus (hRSV) je hlavní příčinou závažných infekcí dolních cest dýchacích. Dosud nebyla vyvinuta žádná vakcína nebo účinná terapeutická látka. Při screeningu potenciálních terapeutických látek proti hRSV bylo zjištěno, že extrakt z *Rosmarinus officinalis* vykazoval silný inhibiční účinek proti infekci hRSV. V následujících studiích došlo k identifikaci kyseliny karnosové jako bioaktivní složky zodpovědné za anti-hRSV aktivitu. Bylo prokázáno, že kyselina karnosová vykazuje silné antioxidační a protirakovinné účinky.

Studie zkoumala anti-RSV aktivitu kyseliny karnosové. Účinky extraktů z různých rostlin a subfrakcí z rozmarýnu na replikaci hRSV byly stanoveny mikroneutralizačním a plakovým testem. Několik složek bylo izolováno z ethylacetátové frakce z *Rosmarinus officinalis*. Jejich anti-RSV účinky byly hodnoceny plakovým testem a kvantitativní PCR s reverzní transkripcí ke stanovení syntézy virových RNA.

Mezi testovanými bioaktivními složkami rozmarýnu vykazovala kyselina karnosová nejsilnější anti-hRSV aktivitu. Byla účinná proti virům typu A i B. Bylo zjištěno, že kyselina karnosová v závislosti na koncentraci účinně potlačila replikaci hRSV. Dále účinně potlačila virovou genovou expresi, aniž by došlo k vyvolání produkce interferonu typu 1 nebo ovlivnění životaschopnosti buněk. To naznačuje, že kyselina karnosová může přímo ovlivnit virové faktory. Analýza časového průběhu ukázala, že přidání této kyseliny 8 hodin po infekci stále účinně blokovalo expresi hRSV genů. Tím je dále naznačeno, že kyselina karnosová přímo inhibovala expresi hRSV.

Kyselina karnosová je přírodní sloučenina, která již byla prokázána jako bezpečná pro lidskou spotřebu. Tato studie prokázala její antivirovou aktivitu proti hRSV a účinnou blokaci replikace tohoto viru. Kyselina karnosová inhibovala hRSV typu A i B, přičemž neovlivnila replikaci viru chřipky typu A. To naznačuje, že její antivirová aktivita je specifická pro hRSV. Je však potřeba dalšího výzkumu kyseliny karnosové jako potenciální léčby hRSV [175].

Další studie se zabývala účinky extraktu z *Rosmarinus officinalis* proti HSV-1 a HSV-2 *in vitro*. Herpes simplex viry 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2) napadají nervový systém a způsobují neurologické poruchy. Antioxidační aktivita rozmarýnového extraktu byla zkoumána pomocí superoxidového aniontu a 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl (DPPH) testu s volnými radikály. Extrakt z rozmarýnu byl hodnocen antivirovým testem HSV-1, ve kterém byla stanovena virová replikace v buňkách Vero a kvantifikována pomocí testu cytopatického efektu.

V této studii bylo prokázáno, že extrakt z rozmarýnu v koncentraci 30 $\mu\text{g/ml}$ způsobil 55% inhibici plaků HSV-1. V koncentraci 40 $\mu\text{g/ml}$ rozmarýnový extrakt způsobil 65% inhibici plaků HSV-2. V koncentraci 50 $\mu\text{g/ml}$ extrakty zcela inhibovaly tvorbu HSV-1 a HSV-2 plaků. Vychytávání superoxidového aniontového radikálu bylo pozorováno v koncentraci 65,74 mg/ml , zatímco 50% vychytávací aktivita DPPH radikálu byla pozorována při 67,34 mg/ml .

Tyto údaje naznačují, že extrakt z rozmarýnu může být vhodný k použití jako topický profylaktický a terapeutický prostředek pro herpetické virové infekce [176].

10.10 Trávicí systém

Rosmarinus officinalis je široce využíván jako složka potravin. Studie prokázala, že extrakt z rozmarýnu obsahující 40 % kyseliny karnosové (CA) vykazoval významnou aktivitu proti obezitě. Vztah mezi kyselinou karnosovou a změnami střevní mikroflóry způsobené stravou s vysokým obsahem tuku (high-fat diet – HFD) však nebyl u obézních myší plně prozkoumán.

Ve studii byly myši C57BL/6 krmeny obvyklou stravou, stravou s vysokým obsahem tuku (HFD) a HFD obsahující 0,1 % a 0,2 % kyseliny karnosové po dobu 10 týdnů. Kyselina karnosová vykazovala slibné účinky proti obezitě a způsobila výrazné změny ve střevní mikroflóře vyvolané HFD u obézních myší. CA způsobila převahu probiotik a funkčních bakterií, např. *Akkermansia muciniphila* a *Clostridium innocuum*. Dále CA inhibovala bakterie citlivé na diabetes, např. *Proteobacteria* a *Firmicutes*. Poměr *Firmicutes* k *Bacteroidetes* byl regulován kyselinou karnosovou způsobem závislým na dávce, čímž došlo ke snížení z 13,22 % na 2,42 %. CA také redukovala bakterie metabolizující žlučové kyseliny. Příkladem jsou *Bilophila*, *Clostridium*, *Lactobacillus* a *Leuconostoc*.

Výsledky lineární diskriminační analýzy a analýzy rozsahu účinku ukázaly, že kyselina karnosová tlumila mikrobiální změny způsobené HFD. Skupina s vyšším obsahem CA (HFD obsahující 0,2 % CA) vykazovala větší množství *Verrucomicrobiae* (např. *Akkermansia muciniphila*), *Eubacterium* a *Erysipelatoclostridium*. Skupina s nízkým obsahem CA (HFD obsahující 0,1 % CA) vykazovala větší množství *Eisenbergiella*, *Intestinimonas* a *Ruminococcaceae*. Výsledky studie ukázaly, že antiobezitní účinky kyseliny karnosové mohou silně souviset s jejími prebiotickými účinky [177].

Další studie se zabývala účinky *in vitro* gastrointestinálního trávení a fermentace rozmarýnového extraktu v tlustém střevě. Byly zkoumány potenciální fytochemické ztráty, ke kterým dochází během sekvenčních kroků gastrointestinálního trávení *in vitro* a fermentace rozmarýnového vodného extraktu v tlustém střevě. Byly charakterizovány komplexní, štěpené a fermentované extrakty z hlediska jejich fenolického profilu a biologických aktivit.

Kyselina rozmarýnová byla rostlinnou látkou, která prošla nejvýraznější proměnou během trávení a fermentace. Ty činily 60 % ve srovnání s 26% degradací celkových fenolických látek. Krok simulovaného trávení snížil antioxidační aktivitu, která byla stanovována pomocí testů DPPH, FRAP, ABTS, ORAC a TBARS.

Jak surový rozmarýnový extrakt, tak štěpený extrakt nevykazovaly antiproliferační potenciál. Ovšem fermentovaný extrakt vykazoval výraznou cytotoxickou aktivitu proti HeLa buňkám. Surový a štěpený extrakt se ukázaly být středně silnými inhibitory meticilin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA), *S. aureus* citlivého na meticilin (MSSA), *S. aureus* a *Listeria monocytogenes*. Fermentovaný extrakt působil jako středně silný inhibitor MRSA a MSSA.

Aby se předešlo fytochemickým ztrátám, které jistě ovlivňují funkčnost extraktů z rozmarýnu, mohlo by být v budoucích studiích provedeno a prozkoumáno použití technik mikroenkapsulace k zajištění dodání těchto bioaktivních sloučenin. Další studie *in vivo* (např. dietní zásah) jsou vyžadovány za účelem rozuzlení a potvrzení biologické aktivity zjištěné v této studii [178].

Rozmarýn je bohatý na obsahové látky a v Evropské unii byl schválen jako antioxidační konzervační látka potravin. Bezpečnost rozmarýnu je dobře prozkoumána, nicméně přínosy pro gastrointestinální zdraví jsou méně známé. Další studie zkoumala účinky fytochemikálií v rozmarýnu včetně diterpenu karnosolu s cílem prokázat, že mají potenciál podporovat zdraví GITu aktivací antioxidantu sestrinu-2 při konzumaci ve stravě podávané ve studii.

Sestrin-2 je známý antioxidant indukovaný stresem. Je členem rodu sestrinů spojených s tumor supresorovým p53. Je zajímavé, že nízká exprese sestrinu-2 je spojována s lidským kolorektálním karcinomem. Nízká exprese sestrinu-2 byla také spojována s pokročilým stádiem nádoru, lymfatickou invazí, metastázami, vaskulární invazí, jaterními metastázami a sníženou mírou přežití. Z klinického hlediska byl nedostatek sestrinu-2 spojen se sníženou citlivostí na chemoterapeutika. Studie testovala, zda karnosol je schopen indukovat síť Nrf2 v buňkách rakoviny tlustého střeva. Konkrétněji se ve studii hodnotí role Nrf2 v regulaci exprese sestrinu-2.

Ve studii byly buňky tlustého střeva HCT116 a SW480 léčeny karnosolem a hodnoceny pomocí MTT, imunofluorescence, ELISA a analýzy Western blot, aby došlo k pochopení modulace dráhy PERK/Nrf2/Sestrin-2.

Bylo zjištěno, že karnosol moduluje dráhy PERK a Nrf2 spolu se zvýšenou expresí sestrinu-2. Jinými slovy výsledky naznačují, že karnosol může zvýšit aktivitu Nrf2, což vede k indukci sestrinu-2. Tyto výsledky se zdají být slibné, jelikož existuje jen málo sloučenin, o kterých je známo, že aktivují sestrin-2 v buňkách tlustého střeva. Jak již bylo řečeno výše, toto zjištění je významné, protože nízká exprese sestrinu-2 je spojena se specifickými karcinomy tlustého střeva. Proto představuje slibnou strategii pro zlepšení gastrointestinálního zdraví [179].

V současné době celosvětově roste prevalence obezity. I když bylo prokázáno, že přírodní látky ovlivňují metabolismus tuků, jen málo se ví o účinku na buněčné a molekulární mechanismy u člověka. Ve studii *in vitro* byla zkoumána aktivita standardizovaného extraktu *Rosmarinus officinalis* při modulaci diferenciaci lidských primárních viscerálních preadipocytů, lipolýzy a apoptózy. Také byla hodnocena genová exprese klíčových modulátorů adipogeneze a sekvenování mikroRNA.

Preadipocyty ošetřené rozmarýnovým extraktem významně snížily inkorporaci triglyceridů během zrání způsobem závislým na dávce bez ovlivnění životaschopnosti buněk. Rozmarýnový extrakt také stimuloval lipolytickou aktivitu v diferencujících preadipocytech a zralých adipocytech v ošetřených buňkách ve srovnání s kontrolou. Diferencující preadipocyty inkubované v přítomnosti extraktu z rozmarýnu ukázaly zvýšenou expresi genů buněčného cyklu.

Nedávné studie prokázaly, že některé obsahové látky mění expresi specifických genů a mikroRNA, čímž hrají zásadní roli v patogenezi obezity a příbuzných chorob. Výsledky ukázaly, že rozmarýnový extrakt moduluje diferenciaci lidských adipocytů a významně zasahuje do adipogeneze a metabolismu lipidů. Tím podporuje zájem o užívání rozmarýnového extraktu jako doplňku stravy.

Vzhledem k relativně malému počtu subjektů je potřeba potvrzení popsané asociace mezi daty genové exprese a sekvenování RNA ve větších kohortách [180].

10.11 Topická aplikace

Topická aplikace je důležitý způsob podávání léků vyžadujících místní působení na kůži. Tím se zabrání jejich systémové absorpci a nepříznivým vedlejším účinkům. Rozmarýn má terapeutické vlastnosti a je využíván v lidovém léčitelství, farmaceutickém a kosmetickém průmyslu, a to především pro své antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Ty jsou připisovány přítomnosti kyseliny karnosové, karnosolu a kyseliny ursolové. Zkoumá se terapeutické použití rozmarýnu pro léčbu zánětlivých onemocnění. Jsou však studována i jiná použití, např. hojení ran, rakovina kůže a léčba mykóz.

Kromě terapeutického použití má rozmarýn potenciální využití v kosmetických přípravcích a při léčbě patologických a nepatologických stavů. Příkladem je celulitida, alopecie, poškození ultrafialovým zářením a stárnutí.

Extrakt z rozmarýnu obsahuje velké množství bioaktivních molekul s velkým terapeutickým potenciálem. Patří mezi ně triterpeny (např. kyselina ursolová a oleanolová), tricyklické diterpeny (např. kyselina karnosová a karnosol), fenolové kyseliny (např. kyselina rozmarýnová a kávová) a silice. Tyto sekundární metabolity jsou stanoveny v topických dávkách. Strategie místního podávání se vyhýbá first-pass metabolismu a uvolňuje léčivo v místě účinku, což vede k nižšímu riziku vedlejších účinků. Tato strategie může být použita ke zlepšení vlastností kosmetických přípravků díky protizánětlivé aktivitě a účinku pohlcování volných radikálů rozmarýnu. Příkladem jsou přípravky bojující proti UV záření, stárnutí a celulitidě.

Využití nanočástic při vývoji nových přípravků pro topickou aplikaci by mělo být dále prozkoumáno, jelikož vedou k účinnějšímu dodávání molekul na místo jejich působení a zvyšují adhezenci k léčbě. Vývoj nových receptur obsahujících extrakt z rozmarýnu by měl být podporován, protože jejich uplatnění jako topických látek je dobře zavedeno [181].

Současná studie zkoumá potenciál hojení ran tří topických přípravků na bázi chitosanu naložené buď silicí teatree, rozmarýnu, anebo směsí obou silic *in vivo*. Silice *Melaleuca alternifolia* a *Rosmarinus officinalis* byly analyzovány pomocí plynové chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií (GC/MS). Ve studii byly stanoveny topické přípravky na bázi chitosanu s obsahem silic. Potenciál hojení ran byl vyhodnocen *in vivo* za použití modelu excizní rány u potkanů.

Topická aplikace formulace na bázi chitosanu s obsahem směsi teatree a rozmarýnu vedlo ke zvýšení procenta kontrakce rány ve srovnání s oběma skupinami ošetřenými jednotlivými silicemi a neošetřenou skupinou. Histopatologické vyšetření odhalila, že lokální aplikace kombinace silic tea tree a rozmarýnu prokázala kompletní reepitelizaci spojenou s aktivovanými vlasovými folikuly.

Vysoké procento okysličených monoterpenů v obou silicích hraje důležitou roli v antioxidačním potenciálu a v potenciálu hojení ran. Začlenění silic tea tree a rozmarýnu v přípravcích na bázi chitosanu by mohly ve vhodné kombinaci účinně podporovat různá stadia hojení ran. Dochází také ke snížení oxidačního stresu v oblasti rány [182].

V další studii vědci zkoumali inhibiční účinek rozmarýnového extraktu *in vitro* a *in vivo* na zánět vyvolaný *Propionibacterium acnes*. *P. acnes* je klíčovým patogenem zapojeným do progresu zánětu akné. Výsledky ukázaly, že ethanolový extrakt z rozmarýnu (ERE) významně potlačoval sekreci a mRNA expresi prozánětlivých cytokinů u monocytárních THP-1 buněk stimulovaných *P. acnes*. Příkladem těchto cytokinů jsou interleukin 8 (IL-8), IL-1 β a tumor nekrotizující faktor- α .

Jelikož ethanolový extrakt z rozmarýnu potlačil aktivaci nukleárního faktoru kappa-B (NF- κ B) a mRNA expresi Toll-like receptoru 2 (TLR 2) způsobené *P. acnes*, potlačující účinek ERE může být alespoň částečně způsoben snížením aktivace NF- κ B a signálních drah zprostředkovaných TLR 2.

Bylo zjištěno, že tři hlavní složky ethanolového rozmarýnového extraktu (karnosol, kyselina karnosová a kyselina rozmarýnová) vykazovaly různé imunomodulační aktivity *in vitro*. Kyselina rozmarýnová významně potlačila produkci IL-8, zatímco karnosol a kyselina karnosová inhibovaly produkci IL-1 β .

Je však zapotřebí dalších studií k prozkoumání role bioaktivních složek rozmarýnu ke zmírnění zánětu vyvolaného *P. acnes* [183].

Další studie se zabývala podporou růstu vlasů pomocí extraktu z listů *Rosmarinus officinalis*. Topické podávání extraktu z listů rozmarýnu zlepšilo opětovný růst ochlupení u myši C57BL/6NCrSlc, u kterých došlo k přerušení opětovného růstu ochlupení způsobeného léčbou testosteronem. Rozmarýnový extrakt také podporoval růst ochlupení u myši C3H/He, které měly oholené hřbetní oblasti.

Aby došlo k prozkoumání mechanismu antiandrogenní aktivity rozmarýnového extraktu, zaměřila se studie na inhibici testosteron-5 α -reduktázy, která je dobře známá jako jedna z neúčinnějších strategií pro léčbu androgenní alopecie. Rozmarýnový extrakt vykazoval inhibiční aktivitu 82,4 % při 200 mg/ml a 94,6 % při 500 mg/ml. Jako aktivní složka inhibice 5 α -reduktasy byla identifikována kyselina 12-methoxykarnosová. Ve studii bylo také zjištěno, že extrakt z *Rosmarinus officinalis* a kyselina 12-methoxykarnosová inhibovaly androgen-dependentní proliferaci buněk LNCaP.

Tyto výsledky naznačují, že rozmarýnový extrakt a kyselina 12-methoxykarnosová inhibují vazbu dihydrotestosteronu na androgenní receptory. V důsledku toho je rozmarýnový extrakt slibným lékem pro růst vlasů [184].

11 Monografie EMA a Český lékopis

EMA (European medicine agency – Evropská léková agentura) zahrnuje monografii o listu *Rosmarinus officinalis* L.

Indikace rozmarýnu č. 1 zahrnuje symptomatickou léčbu dyspepsie a mírných křečí GIT. V této indikaci je rozmarýn podáván per os. Indikace č. 2 zahrnuje mírné bolesti svalů a kloubů a léčbu periferních oběhových poruch. V tomto případě je rozmarýn přidáván do koupelí.

Dávkování rozmarýnu pro adolescenty, dospělé a seniory je rozděleno dle indikace:

Indikace č. 1, per os:

a) Čajový nálev

Denní dávka: 2-6 g

Jednotlivá dávka čajového nálevu: 1-2 g rozdrobněné drogy 150-250 ml horké vody (takto ponechat 5-10 min), následně užívat 2-3 \times denně.

b) Víno

Příprava č. 1: droga 1:17,5-18,9 víno. Užívat 10-20 ml 2-3 \times denně.

Příprava č. 2: droga 1:12,5-13,5 víno. Užívat 20 ml 1-2 \times denně.

c) Lisovaná šťáva

Příprava: droga 1:1,8-2,2 víno.

d) Tinktura

Extrakční směs v poměru 1:1 (45% ethanol).

Indikace č. 2, do koupelí:

Teplota vody 35-38 stupňů Celsia. Délka procedury (koupele) 10-20 minut.

- 1) 1 litr nálevu, připraveného z rozdrobněné drogy v poměru 1:20 (droga:voda), se přidá do koupele 2 × týdně.
- 2) 50 g rozdrobněné drogy na celou vanu 1 × denně.

Pro nedostatek informací se nedoporučuje dětem do 12 let. Jestliže se objeví u indikace č. 1 symptomy trvající déle než 2 týdny, je nutné se poradit s lékařem či lékárníkem. Jestliže se objeví u indikace č. 2 symptomy trvající déle než 4 týdny, je nutné taktéž navštívit lékaře, anebo se poradit s lékárníkem.

Kontraindikace:

V těhotenství a období laktace nelze doporučit pro nedostatek údajů. Kontraindikace se týká vnitřního i vnějšího podání [185]. V těhotenství je nutno neužívat silice a listy vnitřně, je považován za abortivum. Rozmarýn má stimulační efekt na dělohu a menstruaci [186].

U indikace č. 1 je kontraindikována neprůchodnost žlučvodů, žlučové kameny či jiné choroby žlučových cest, onemocnění jater.

U indikace č. 2 je kontraindikace při větších poranění kůže a otevřených ranách. Dále je kontraindikováno akutní kožní onemocnění, vysoká horečka, těžká infekce, těžká porucha krevního oběhu a srdeční selhání. S opatrností lze rozmarýn užívat při vysokém krevním tlaku a bolestech kloubů, pokud dochází k zarudnutí nebo horečce.

Nežádoucí účinky:

Mezi nežádoucí účinky patří obecně hypersenzitivita na obsahové látky [185]. Zevní podání rozmarýnu může způsobit fotosenzitivitu, erytém či individuálně dermatitidu [186].

Pokud se příznaky u indikace č. 1 i 2 během léčby zhorší, je nutná konzultace s lékařem [185].

Požítí neředěné silice je nebezpečné a může způsobit podráždění žaludku, střev a ledvin [186]. Při p. o. podání velkého množství rozmarýnu může dojít ke kómatu, spasmům, zvracení, gastroenteritidám, děložnímu krvácení, podráždění ledvin, plicnímu edému až smrti.

Kafr obsažený v rozmarýnu může být zodpovědný za záchvaty. Může se také objevit astma u dlouhodobé (pracovní) expozice.

Interakce:

Rozmarýn může teoreticky potencovat aktivitu záchvatů. V těchto případech je proto nutné vyvarovat se jeho používání [185].

V Českém lékopise se rozmarýn lékařský nachází ve dvou lékopisných drogách - v *Rosmarini etheroleum* a *Rosmarini folium* [187].

12 Diskuze a závěr

V diplomové práci (DP) je podrobně zpracován rozmarýn lékařský, který je významným zástupcem čeledi hluchavkovité (viz str. 12). Rostlina je popsána z hlediska využití, pěstování, včetně historie i zajímavostí a přehledu biologických účinků (str. 12-17). Následuje fytochemická charakteristika nejvýznamnějších obsahových látek, k nimž kromě kyseliny rozmarýnové a karnosové i dalších, patří silice (verbenon, borneol, cineol, kafr a limonen), terpenoidy a flavonoidy (viz str. 21-28).

Další část DP se věnuje farmakologickým účinkům. Velký podíl zaujímají **účinky na nervový systém**, kde lze nalézt pozitivní vliv obsahových látek rozmarýnu na depresi, paměť a učení, epilepsii, Alzheimerovu i Parkinsonovu chorobu, neuropatickou bolest, stres a úzkost, ale i na závislost (str. 28-35). K dalším účinkům patří **antikancerogenní**, kdy ve studiích *in vitro* a *in vivo* se ukázaly jako neúčinnější k. karnosová, karnosol a terpeny. Kromě listů byly v jednom experimentu použity i plody této rostliny (str. 35-40). **Protizánětlivá aktivita** byla studována na preklinických modelech zánětu *in vivo* u myši a potkanů (model edému tlapy, model akutního poškození jater a model astmatu). Další studie se týkaly modelů kolitidy, neuropatické bolesti, artritidy, ušního edému a hepatokarcinomu. Kromě výše zmíněných byl tento účinek kyseliny rozmarýnové také potvrzen u atopické dermatitidy (str. 40-43). **Antihyperglykemické účinky** rozmarýnu byly testovány *in vitro* a *in vivo*, a dokonce už i na lidech, jak u DM I. i II. typu (str. 43-46). **Antifungální účinky** rozmarýnu působily na *Trichophyton rubrum* a *Microsporium gypseum* v popisovaném experimentu (viz str. 46-47). **Antioxidační účinky** této rostliny se zabývá mnoho pracovišť, protože rozmarýn je účinným konzervantem potravin a olejů díky těmto účinkům a také antimikrobiálním. Studie ukazují potenciál k užití rozmarýnového extraktu jako přírodní alternativy syntetických konzervantů potravin (str. 47-48). **Hepatoprotektivní účinky** rozmarýnu působí různými mechanismy (str. 48-50). **Antimikrobiální účinky** byly hodnoceny v experimentech proti bakteriím v dutině ústní, *Salmonella* sp. a *Staphylococcus aureus*, ale i dalším bakteriím, které bývají často rezistentní vůči antibiotikům, a proto je snaha najít náhradní léčbu (51-53). S tím souvisí i využití v kosmetickém průmyslu (mýdla, mycí vody, tonika apod.). **Antivirové účinky** jsou prozatím prozkoumány méně, ale jistý úspěch se již v *in vitro* studiích dostavil (str. 53-54). Podstatný vliv rozmarýnu a látek z něj získaných na **trávicí systém** (GIT) je znám již z jeho tradičního využití a také z doplňků stravy, které najdeme na našem trhu (viz str. 55-57). Na závěr nelze zapomenout na **topickou aplikaci**, o níž už byla drobná zmínka

v souvislosti s antimikrobiální aktivitou. Význam má nejen pro pokožku těla, ale pozitivně ovlivňuje i růst vlasů a působí proti akné (str.58-60).

V review Oliviera a kol. jsou shrnuty farmakologické účinky rozmarýnu (je zde uvedena např. tabulka s obsahovou látkou a k ní jsou přiřazeny doposud otestované účinky). V něm uvedené účinky korelují s těmi, které zahrnuje tato DP. Navíc zde je zařazen účinek ethanolového extraktu na intoxikaci olovem, který se projevil ochrannou jater a ledvin [188].

V článku Satyal a kol. je porovnána rozmarýnová silice získaná z rostlin rostoucích ve Victorii (Austrálie), Alabamě (USA), Western Cape (Jižní Afrika), Keni, Nepálu a Jemenu, která byla studována pro své chemické složení a biologické účinky pomocí GC s MS a chirální GC. Ve složení rozmarýnové silice obecně převládají α -pinen a 1,8-cineol, ale ve vysokých koncentracích se může objevit také kafr, verbenon, kamfen a myrcen. Zdá se, že enantiomerní rozdělení monoterpenoidů v rozmarýnových silicích zůstávají relativně konstantní bez ohledu na faktory prostředí, což je zajímavé zjištění. Na základě koncentrací hlavních složek rozmarýnových silic můžeme definovat alespoň pět oddělených chemotypů. Různé chemotypy pravděpodobně vykazují různé biologické účinky. V článku lze nalézt informaci, že rozmarýnová silice je však obecně relativně neaktivní z hlediska antifungálního, enzymově inhibičního nebo protinádorového potenciálu, což potvrzuje experimenty uvedené v této práci, že za výše jmenované účinky jsou zodpovědné konkrétní látky, a to především karnosol, kyselina karnosová a kyselina rozmarýnová [189].

Rozmarýn a jeho obsahové látky jsou využívány v kulinářství (koření), potravinářství a jejich význam ve farmacii a medicíně neustále stoupá, což bylo účelem ukázat v této DP.

Protože jde o tradiční rostlinné léčivo používané po dlouhou dobu, je součástí EMA a Českého lékopisu (viz str. 60-62).

Závěrem lze konstatovat, že rozmarýn je rostlinou s velkým potenciálem pro farmacii a medicínu, kdy ještě nejsou prozkoumány všechny jeho účinky a je třeba provést ještě mnoho studií na zvířatech i lidech, abychom pochopili mechanismus jeho působení a bezpečné dávkování. Má významný profylaktický účinek u úzkostných stavů, neboť nevykazuje vedlejší účinky jako běžně používané léky z oblasti anxiolytik a antidepresiv [188].

13 Seznam použitých zkratek

A β = amyloid β

ACE = angiotensin konvertující enzym

AChE = acetylcholinesterasa

ACT = test kontroly astmatu

ALT = alaninaminotransferasa

AST = aspartátaminotransferasa

A2780 = buněčná linie karcinomu vaječnicků

A375 = buněčná linie karcinomu vaječnicků

BEAC = buněčná linie

BHT = butylhydroxytoluen

BuChE = butyrylcholinesterasa

B16/F10 = myší buňky melanomu

CA = kyselina karnosová

Caki-1 = nádorové buňky ledvin

CAT = katalasa

CCI = poranění sedacího nervu

COWS = klinická škála vysazení opioidů

COX-1, COX-2 = cyklooxygenasa 1, 2

DLD-1 = nádorové buňky izolované z tlustého střeva

DMBA = 7,12-dimethylbenz[a]anthracen

DPPH = 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl

DPP-IV = dipeptidyl peptidasa-4

EFSA = Evropský úřad pro bezpečnost potravin

ELISA = enzymová imunoanalýza na pevné fázi

EMA = Evropská léková agentura

ERE = extrakt z rozmarýnu

FENO = dechový test k měření vydechovaného oxidu dusnatého

FPG = glukóza v plazmě nalačno

GC/MS = plynová chromatografie spojená s hmotnostní spektrometrií

GIT = gastrointestinální trakt

GPx = glutathion peroxidasa

GR = glutathion reductasa

GSH = glutathion

HDAC = histon deacetylasa

HDL = lipoprotein o vysoké hustotě

HepG2 = buněčná linie odvozená z buněk lidského karcinomu jater

HFD = strava s vysokým obsahem tuku

HO-8910 = buněčná linie karcinomu vaječníků

HPA = osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny

hRSV = lidský respirační syncytiální virus

HSV-1, -2 = Herpes simplex virus 1 a 2

HT-1080 = buněčná linie fibrosarkomu

HUVEC = lidské endoteliální buňky pupečnickové žíly

IBD = zánětlivé onemocnění střev

IL-1 = interleukin-1

iNOS = indukovatelná syntasa oxidu dusnatého

KBM-7 = buněčná linie chronické myeloidní leukémie

LDL = lipoprotein o nízké hustotě

LPx = hladina peroxidace lipidů

MALDI-TOF = matricí asistovaná laserová desorpce/ionizace v kombinaci s detektorem doby letu

MAP = obaly s modifikovanou atmosférou

MDA = malondialdehyd

MDR = mnohočetná léková rezistence

MEF = myší embryonální fibroblasty

MIA PaCa-2 = nádorové buňky izolované z pankreatu

MMP-2 = matricová metaloproteinasa-2

MPO = myeloperoxidasa

MRSA = meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

MSSA = meticilin citlivý *Staphylococcus aureus*

NF-κB = nukleární faktor-kappa B

NOAEL = úroveň bez žádných nežádoucích účinků

NO = oxid dusnatý

PANC-1 = nádorové buňky izolované z pankreatu

PC12 = buněčná linie odvozená z feochromocytomu krysí dřeně nadlehin

Px = peroxidasa

QSI = inhibice quorum sensing

ROS = reaktivní sloučeniny kyslíku

REO = rozmarýnový extrakt a silice

RE = rozmarýnový extrakt

RNS = reaktivní sloučeniny dusíku

SAHA = suberoylanilid hydroxamová kyselina

SCORAD = skóre závažnosti atopické dermatitidy

SFRE = superkritický fluidní extrakt z rozmarýnu

SK-OV-3 = buněčná linie karcinomu vaječníků

SOD = superoxid dismutasa

STZ = streptozotocin

SW 620 = nádorové buňky izolované z tlustého střeva

TC = celkový cholesterol

T1DM, T2DM = diabetes mellitus 1. a 2. typu

TEWL = měření transepidermální ztráty vody

TG = triacylglycerol

TLR-2 = Toll-like receptor 2

TNF- α = tumor nekrotizující faktor α

14 Seznam použité literatury

1. <https://www.prozdraveziti.cz/lecive-rostliny-de-historie-a-soucasnost-0> [cit. 11. 8. 2022].
2. Jahodář, L.: *Farmaceuticky významné semenné rostliny*. Univerzita Karlova, Karolinum, Praha 2022. ISBN 978-80-246-4952-8.
3. Jahodář, L.: *Léčivé rostliny v současné medicíně: (co Mattioli ještě nevěděl)*. Havlíček Brain Team, Praha 2010. ISBN 978-80-87109-22-9.
4. Small, E.: *Velká kniha koření, bylin a aromatických rostlin*. Volvox Globator, Praha 2006. Verbena. ISBN 80-7207-462-8.
5. Altinier G., Sosa S., Aquino R. P., Mencherini T., Della Loggia R., Tubaro A.: Characterization of topical antiinflammatory compounds in *Rosmarinus officinalis* L., J. Agric. Food Chem. 55(5), 1718 (2007).
6. Díaz-Maroto M. C., Pérez-Coello M. S., Sánchez-Palomo E., González Viñas M. A.: Impact of drying and storage time on sensory characteristics of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), J. Sens. Stud. 22(1), 34 (2007).
7. Braun L., Cohen M.: *Herbs and Natural Supplements, An evidence-based guide*. Elsevier, 2015. ISBN 9780729541725.
8. Uritu C. M., Mihai C. T., Stanciu G. D., a kol.: Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: *A Review*, Pain Res. Manag., 2018, 1.
9. Masuda R., Ajimi J., Murata T.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in Japan, J. Nippon Med. Sch. 84(6), 258 (2017).
10. Tamba B. I., Leon M. M., Petreus T.: Common trace elements alleviate pain in an experimental mouse model, J. Neurosci. Res. 91(4), 554 (2016).

11. Gedin F., Skeppholm M., Burström K., a kol.: Effectiveness, costs and cost-effectiveness of chiropractic care and physiotherapy compared with information and advice in the treatment of non-specific chronic low back pain: study protocol for a randomised controlled trial, *Trials* 18(1), (2017).
12. Takaki I., Bersani-Amado L. E., Vendruscolo A., a kol.: Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models, *J. Med. Food* 11(4), 741 (2008).
13. Emami F., Ali-Beig H., Farahbakhs S., a kol.: Hydroalcoholic extract of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its constituent carnosol inhibit formalin-induced pain and inflammation in mice, *Pak. J. Biol. Sci.* 16(7), 309 (2013).
14. Huang S.-C., Ho C.-T., Lin-Shiau S.-Y., Lin J.-K.: Carnosol inhibits the invasion of B16/F10 mouse melanoma cells by suppressing metalloproteinase-9 through down-regulating nuclear factor-kappa B and c-Jun, *Biochem. Pharmacol.* 69(2), 221 (2005).
15. Campo J. D., Amiot M. J., Nguyen-The C.: Antimicrobial effect of Rosemary extracts, *J. Food Prot.* 63(10), 1359 (2000).
16. Bozin B., Mimica-Dukic N., Samojlik I., Jovin E.: Antimicrobial and antioxidant properties of Rosemary and Sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., Lamiaceae) essential oils, *J. Agric. Food Chem.* 55(19), 7879 (2007).
17. Rasooli I., Fakoor M. H., Yadegarinia D., a kol.: Antimycotoxigenic characteristics of *Rosmarinus officinalis* and *Trachyspermum copticum* L. essential oils, *Int. J. Food Microbiol.* 122(1-2), 135 (2008).
18. Bernardes W. A., Lucarini R., Tozatti M. G., a kol.: Antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* against oral pathogens: relevance of carnosic acid and carnosol, *Chem. Biodivers.* 7(7), 1835 (2010).
19. Ouattara B., Simard R. E., Holley R. A., Piette G. J.-P., Bégin A.: Antibacterial activity of selected fatty acids and essential oils against six meat spoilage organisms, *Int. J. Food Microbiol.* 37(2-3), 155 (1997).

20. Yamamoto J., Yamada K., Naemura A., Yamashita T., Arai R.: Testing various herbs for antithrombotic effect, *Nutrition* 21(5), 580 (2005).
21. Haloui M., Louedec L., Michel J.-B., Lyoussi B.: Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea*, *J. Ethnopharmacol.* 71(3), 465 (2000).
22. Bakirel T., Bakirel U., Keleş O. Ü., Ülgen S. G., Yardibi H.: In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits, *J. Ethnopharmacol.* 116(1), 64 (2008).
23. Fahim F. A., Esmat A. Y., Fadel H. M., Hassan K. F.: Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L. on experimental hepatotoxicity and mutagenesis, *Int. J. Food Sci Nutr.* 50(6), 413 (1999).
24. Pérez-Fons L., Garzón M. T., Micol V.: Relationship between the antioxidant capacity and effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) polyphenols on membrane phospholipid order, *J. Agric. Food Chem.* 58(1), 161 (2010).
25. Lo A.-H., Liang Y.-C., Lin-Shiau S.-Y., Ho C.-T., Lin J.-K.: Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor- κ B in mouse macrophages, *Carcinogenesis* 23(6), 983 (2002).
26. Košťálová D., Fialová S., Račková L.: *Fytoterapia v súčasnej medicíne*. Osveta, Martin 2012. ISBN 978-80-8063-384-4.
27. Holmes P.: Rosemary oil The wisdom of the heart, *Int. J. Aromath.* 9(2), 62 (1999).
28. Sasikumar B.: Rosemary, In: *Handbook of Herbs and Spices*, Elsevier 2012. ISBN 9780857090393.
29. Ribeiro-Santos R., Carvalho-Costa D., Cavaleiro C., a kol.: A novel insight on an ancient aromatic plant: The rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), *Trends Food Sci. Technol.* 45(2), 355 (2015).

30. Nagy M., Grančai D., Mučaji P.: *Farmakognózia. Biogenéza prírodných látok*. Osveta, Martin 2011. ISBN 978-80-8063-368-4.
31. Steglich W., Fugmann B., Lang-Fugmann S.: *Römpp encyclopedia natural products*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000. ISBN 3-13-117711-X (GTV), ISBN 0-86577-988-0 (TNY).
32. Rahbardar G. M., Hosseinzadeh H.: Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its active constituents on nervous system disorders, Iran. J. Basic Med. Sci. 23(9), 1100 (2020).
33. Cheng J., Xu T., Xun C., a kol.: Carnosic acid protects against ferroptosis in PC12 cells exposed to erastin through activation of Nrf2 pathway, Life Sci. 266, (2021).
34. Yi T., Chen Q., He X., a kol.: Chemical quantification and antioxidant assay of four active components in *Ficus hirta* root using UPLC-PAD-MS fingerprinting combined with cluster analysis, Chem. Cent. J. 7(1), (2013).
35. Knupp K., Parsons J.: Nervous system disorders, In: *Developmental-behavioral pediatrics*, Feldman, Philadelphia 2009.
36. Boyd A., Bleakley C., Gill C., a kol.: Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain and fibromyalgia, Cochrane Database Syst. Rev., (2013).
37. Duke J. A.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Florida 2000
38. Heinrich M., Kufer J., Leonti M., Pardo-de-Santayana M.: Ethnobotany and ethnopharmacology – Interdisciplinary links with the historical sciences, J. Ethnopharmacol. 107(2), 157 (2006).
39. Machado D. G., Cunha M. P., Neis V. B., a kol.: *Rosmarinus officinalis* L. hydroalcoholic extract, similar to fluoxetine, reverses depressive-like behavior without altering learning deficit in olfactory bulbectomized mice, J. Ethnopharmacol. 143(1), 158 (2012).

40. Peng G.-J., Tian J.-S., Gao X.-X., Zhou Y.-Z., Qin X.-M.: Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression, *Curr. Neuropharmacol.* *13(4)*, 514 (2015).
41. Machado D. G., Neis V. B., Balen G. O., a kol.: Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system, *Pharmacol. Biochem. Behav.* *103(2)*, 204 (2012).
42. Machado D. G., Cunha M. P., Neis V. B., a kol.: Antidepressant-like effects of fractions, essential oil, carnosol and betulinic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L., *Food Chem.* *136(2)*, 999 (2013).
43. Gemma C., Vila J., Bachstetter A., Bickford B. C.: Oxidative stress and the aging brain: brain from theory to prevention, In: *Brain Aging: Models, Methods and Mechanisms*, CRC Press, Boca Raton 2007.
44. Wang X., Wang W., Li L., a kol.: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta.* *1842(8)*, 1240 (2014).
45. Farr S. A., Niehoff M. L., Ceddia M. A., a kol.: Effect of botanical extracts containing carnosic acid or rosmarinic acid on learning and memory in SAMP8 mice, *Physiol. Behav.* *165*, 328 (2016).
46. Song H., Xu L., Zhang R., a kol.: Rosemary extract improves cognitive deficits in a rats model of repetitive mild traumatic brain injury associated with reduction of astrocytosis and neuronal degeneration in hippocampus, *Neurosci. Lett.* *622*, 95 (2016).
47. Moss M., Cook J., Wesnes K., Duckett P.: Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults, *Int. J. Neurosci.* *113(1)*, 15 (2003).
48. McCaffrey R., Thomas D. J., Kinzelman A. O.: The effects of lavender and rosemary essential oils on test-taking anxiety among graduate nursing students, *Holist. Nurs. Pract.* *23(2)*, 88 (2009).

49. Balu D. T., Lucki I.: Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications, and contribution to disease pathology, *Neurosci. Biobehav. Rev.* *33(3)*, 232 (2009).
50. Candelario-Jalil E., Mhadu N. H., Al-Dalain A. M., Martínez G., León O. S.: Time course of oxidative damage in different brain regions following transient cerebral ischemia in gerbils, *Neurosci. Res.* *41(3)*, 233 (2001).
51. Evans W. J.: Vitamin E, vitamin C, and exercise, *Am. J. Clin. Nutr.* *72(2)*, 647 (2000).
52. Terry R. D., Masliah E., Salmon D. P., a kol.: Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss the major correlate of cognitive impairment, *Ann. Neurol.* *30(4)*, 572 (1991).
53. Smith C. D., Carney J. M., Starke-Reed P. E., a kol.: Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *88(23)*, 10540 (1991).
54. Cho D. H., Nakamura T., Fang J., a kol.: S-Nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury, *Science* *324(5923)*, 102 (2009).
55. Satoh T., McKercher S. R., Lipton S. A.: Nrf2/ARE-mediated antioxidant actions of pro-electrophilic drugs, *Free Radic. Biol. Med.* *65*, 645 (2013).
56. Zhang D., Lee B., Nutter A., a kol.: Protection of cyanide-induced brain injury by the Nrf2 transcriptional activator carnosic acid, *J. Neurochem.* *133(6)*, 898 (2015).
57. Lipton S. A., Rezaie T., Nutter A., a kol.: Therapeutic advantage of pro-electrophilic drugs to activate the Nrf2/ARE pathway in Alzheimer's disease models, *Cell Death. Dis.* *7(12)*, 2499 (2016).
58. Kwon S. H., Lee H. K., Kim J. A., a kol.: Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice, *Eur. J. Pharmacol.* *649(1-3)*, 210 (2010).

59. Francis P. T., Palmer A. M., Snape M., Wilcock G. K.: The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *66*(2), 137 (1999).
60. Darvesh S., Hopkins D. A., Geula C.: Neurobiology of butyrylcholinesterase, *Nat. Rev. Neurosci.* *4*(2), 131 (2003).
61. Ciro A., Park J., Burkhard G., Yan N., Geula C.: Biochemical differentiation of cholinesterases from normal and Alzheimer's disease cortex, *Curr. Alzheimer. Res.* *9*(1), 138 (2012).
62. Ozarowski M., Mikolajczak P. L., Bogacz A., a kol.: *Rosmarinus officinalis* L. leaf extract improves memory impairment and affects acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat brain, *Fitoterapia* *91*, 261 (2013).
63. Jimbo D., Kimura Y., Taniguchi M., Inoue M., Urakami K.: Effect of aromatherapy of patients with Alzheimer's disease, *Psychogeriatrics* *9*(4), 173 (2009).
64. Kwan P., Brodie M. J.: Refractory epilepsy: mechanisms and solutions, *Expert. Rev. Neurother.* *6*, 397 (2006).
65. Lewerenz J., Maher P.: Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases- What is the evidence?, *Front. Neurosci.* *9*, (2015).
66. Ribeiro F. M., Vieira L. B., Pires R. G., Olmo R. P., Ferguson S. S.: Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases, *Pharmacol. Res.* *115*, 179 (2017).
67. Wang Q., Yu S., Simonyi A., Sun G. Y., Sun A. Y.: Kainic acid-mediated excitotoxicity as a model for neurodegeneration, *Mol. Neurobiol.* *31*, 3 (2005).
68. Doolaee E. H., Vossen E., Raes K., De Meulenaer B., Verhé R., Paelinck H., a kol.: Effect of rosemary extract dose on lipid oxidation, colour stability and anti-oxidant concentrations, in reduced nitrite liver patés, *Meat. Sci.* *90*, 925 (2012).

69. Naderali E., Nikbakht F., Ofogh S. N., Rasoolijazi H.: The role of rosemary extract in degeneration of hippocampal neurons induced by kainic acid in the rat: A behavioral and histochemical approach, *J. Integr. Neurosci.* *17*, 31 (2018).
70. Solhi H., Salehi B., Alimoradian A., a kol.: Beneficial effects of *Rosmarinus officinalis* for treatment of opium withdrawal syndrome during addiction treatment programs: A clinical trials, *Addict. Health* *5(3-4)*, 90 (2013).
71. Di Cesare M. L., Micheli L., Maresca M., Cravotto G., Bellumori M., Innocenti M., a kol.: Anti-neuropathic effects of *Rosmarinus officinalis* L. terpenoid fraction: relevance of nicotinic receptors, *Sci. Rep.* *7*, 34832 (2016).
72. Martínez A. L., González-Trujano M. E., Chávez M., Pellicer F.: Antinociceptive effectiveness of triterpenes from rosemary in visceral nociception, *J. Ethnopharmacol.* *142*, 28 (2012).
73. González-Trujano M. E., Pena E., Martinez A. L., a kol.: Evaluation of the antinociceptive effect of *Rosmarinus officinalis* L. using three different experimental models in rodents, *J. Ethnopharmacol.* *111*, 476 (2007).
74. Ghasemzadeh M. R., Amin B., Mehri S., Mirnajafi-Zadeh S. J., Hosseinzadeh H.: Effect of alcoholic extract of aerial parts of *Rosmarinus officinalis* L. on pain, inflammation and apoptosis induced by chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain in rats, *J. Ethnopharmacol.* *24*, 117 (2006).
75. Raskovic A., Milanovic I., Pavlovic N., a kol.: Analgesic effects of rosemary essential oil and its interaction with codeine and paracetamol in mice, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* *19*, 165 (2015).
76. Akbari J., Saeedi M., Farzin D., Morteza-Semnani K., Esmaili Z.: Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel, *Pharm. Biol.* *53*, 1442 (2015).

77. Masajtis Zagajewska A., Pietrasik P., Krawczyk J., a kol.: Similar prevalence but different characteristics of pain in kidney transplant recipients and chronic hemodialysis patients, *Clin. Transplant.* 25, 144 (2011).
78. Gamondi C., Galli N., Schonholzer C., a kol.: Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis, *Swiss. Med. Wkly.* 22, 13750 (2013).
79. Keshavarzian S., Shahgholian N.: Comparison of the effect of topical application of rosemary and menthol for musculoskeletal pain in hemodialysis patients, *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 22, 436 (2017).
80. Edwards J. L., Vincent A. M., Cheng H. T., Feldman E. L.: Diabetic neuropathy: mechanisms to management, *Pharmacol. Ther.* 120, 1 (2008).
81. Shima T., Jesmin S., Matsui T., Soya M., Soya H.: Differential effects of type 2 diabetes on brain glycometabolism in rats: focus on glycogen and monocarboxylate transporter 2, *J. Physiol. Sci.* 68, 69 (2018).
82. Rasoulilian B., Hajjalizadeh Z., Esmaeili-Mahani S., Rashidipour M., Fatemi I., Kaeidi A.: Neuroprotective and antinociceptive effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract in rats with painful diabetic neuropathy, *J. Physiol. Sci.* 12, 1 (2018).
83. Gok Metin Z., Arikan Donmez A., Izgu N., Ozdemir L., Arslan I. E.: Aromatherapy massage for neuropathic pain and quality of life in diabetic patients, *J. Nurs. Scholarsh.* 49, 379 (2017).
84. Villareal M. O., Ikeya A., Sasaki K., Arfa A. B., Neffati M., Isoda H.: Anti-stress and neuronal cell differentiation induction effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil, *BMC Complement. Altern. Med.* 17, 549 (2017).
85. Pereira P., Tysca D., Oliveira P., da Silva Brum L. F., Picada J. N., Ardenghi P.: Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid, *Pharmacol. Res.* 52, 199 (2005).

86. Nematollahi P., Mehrabani M., Karami-Mohajeri S., Dabaghzadeh F.: Effects of *Rosmarinus officinalis* L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial, *Complement. Ther. Clin. Pract.* 30, 24 (2018).
87. Hwang O.: Role of oxidative stress in Parkinson's disease, *Exp. Neurobiol.* 22, 11 (2013).
88. Ham A., Kim D. W., Kim K. H., Lee S. J., a kol.: Reynosin protects against neuronal toxicity in dopamine-induced SH-SY5Y cells and 6 - hydroxydopamine-lesioned rats as models of Parkinson's disease: reciprocal up-regulation of E6-AP and down-regulation of alpha-synuclein, *Brain. Res.* 1524, 54 (2013).
89. Wu C. R., Tsai C. W., Chang S. W., a kol.: Carnosic acid protects against 6 - hydroxydopamine-induced neurotoxicity in *in vivo* and *in vitro* model of Parkinson's disease: Involvement of anti-oxidative enzymes induction, *Chem. Biol. Interact.* 225, 40 (2015).
90. Hanahan D., Weinberg R. A.: Hallmarks of Cancer: The next generation, *Cell.* 144, 646 (2011).
91. Moore J., Yousef M., Tsiani E.: Anticancer effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract and rosemary extract polyphenols, *Nutrients* 8(11), (2016).
92. Allegra A., Tonacci A., Pioggia G., Musolino C., Gangemi S.: Anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L.: Mechanisms of action and therapeutic potentials, *Nutrients* 12(6), (2020).
93. Dilas S., Knez Z., Cetojevic-Simin D., Tumbas V., Skerget M.: *In vitro* antioxidant and antiproliferative activity of three rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract formulations, *Int. J. Food Sci. Technol.* 47, 2052 (2012).
94. Lopez-Jimenez A., Garcia-Caballero M., Medina M. A., Quesada A. R.: Anti-angiogenic properties of carnosol and carnosic acid, two major dietary compounds from rosemary, *Eur. J. Nutr.* 52, 85 (2013).

95. Yu Y. M., Lin C. H., Chan H. C., Tsai H. D.: Carnosic acid reduces cytokine-induced adhesion molecules expression and monocyte adhesion to endothelial cells, *Eur. J. Nutr.* *48*, 101 (2009).
96. Johnson J. J.: Carnosol: A promising anti-cancer and antiinflammatory agent, *Cancer Lett.* *305*, 1 (2011).
97. Musolino C., Sant'antonio E., Penna G., a kol.: Epigenetic therapy in myelodysplastic syndromes, *Eur. J. Haematol.* *84*, 463 (2010).
98. Jang Y. G., Hwang K. A., Choi K. C.: Rosmarinic acid, a component of rosemary tea, induced the cell cycle arrest and apoptosis through modulation of HDAC2 expression in prostate cancer cell lines, *Nutrients* *10*, 1784 (2018).
99. Gómez de Cedrón M., Laparra J. M., Loria-Kohen V., a kol.: Tolerability and safety of a nutritional supplement with potential as adjuvant in colorectal cancer therapy: A randomized trial in healthy volunteers, *Nutrients* *11*, 2001 (2019).
100. Karimi N., Rashedi J., Mahdavi Poor B., a kol.: Cytotoxic effect of rosemary extract on gastric adenocarcinoma (AGS) and esophageal squamous cell carcinoma (KYSE30) cell lines, *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench* *10*, 102 (2017).
101. Khalaf N., El-Serag H. B., Abrams H. R., Thrift A. P.: Burden of pancreatic cancer - From epidemiology to practice, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, (2020).
102. Gonzalez-Vallinas M., Molina S., Vicente G., a kol.: Expression of microRNA-15b and the glycosyltransferase GCNT3 correlates with antitumor efficacy of rosemary diterpenes in colon and pancreatic cancer, *PLoS ONE* *9*, 98556 (2014).
103. Wang W., Li N., Luo M., Zu Y., Efferth T.: Antibacterial activity and anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil compared to that of its main components, *Molecules* *17*, 2704 (2012).
104. Contini A., Di Bello D., Azzara A., Giovanelli S., a kol.: Assessing the cytotoxic/genotoxic activity and estrogenic/antiestrogenic potential of essential oils from seven aromatic plants, *Food Chem. Toxicol.* *138*, 111205 (2020).

105. Huang S. C., Ho C. T., Lin-Shiau S. Y., Lin J. K.: Carnosol inhibits the invasion of B16/F10 mouse melanoma cell by suppressing metalloproteinase-9 through down-regulating nuclear factor-kappa B and c-Jun, *Biochem. Pharmacol.* *69*, 221 (2005).
106. Park S. Y., Song H., Sung M.-K., Kang Y.-H., Lee K. W., Park J. H. Y.: Carnosic acid inhibits the epithelial-mesenchymal transition in B16F10 melanoma cells: A possible mechanism for the inhibition of cell migration, *Int. J. Mol. Sci.* *15*, 12698 (2014).
107. Cattaneo L., Cicconi R., Mignogna G., et al.: Anti-proliferative effect of *Rosmarinus officinalis* L. extract on human melanoma A375 cells, *PLoS ONE* *10*, (2015).
108. Rajasekaran D., Manoharan S., Silvan S., Vasudevan K., Baskaran N., Palanimuthu D.: Proapoptotic, anti-cell proliferative, anti-inflammatory and anti-angiogenic potential of carnosic acid during 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis, *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* *10*, 102 (2012).
109. Min K.-J., Jung K.-J., Kwon T. K.: Carnosic acid induces apoptosis through reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress induction in human renal carcinoma Caki cells, *J. Cancer Prev.* *19*, 170 (2014).
110. Johnson J. J., Syed D. N., Heren C. R., Suh Y., Adhami V. M., Mukhtar H.: Carnosol, a dietary diterpene, displays growth inhibitory effects in human prostate cancer PC3 cells leading to G2phase cell cycle arrest and targets the 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway, *Pharm. Res.* *25*, 2125 (2008).
111. Petiwalla S. M., Berhe S., Li G., Puthenveetil A. G., Rahman O., Nonn L., Johnson J. J.: Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract modulates CHOP/GADD153 to promote androgen receptor degradation and decreases xenograft tumor growth, *PLoS ONE* *9*, (2014).

112. González-Vallinas M., Reglero G., Ramírez de Molina A.: Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract as a potential complementary agent in anticancer therapy, *Nutr. Cancer.* 67, 1221 (2015).
113. Liu D., Wang B., Zhu Y., Yan F., Dong W.: Carnosic acid regulates cell proliferation and invasion in chronic myeloid leukemia cancer cells via suppressing microRNA-708, *J. BUON.* 23, 741 (2018).
114. González-Vallinas M., Molina S., Vicente G., a kol.: Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells, *Pharmacol. Res.* 72, 61 (2013).
115. Ozdemir M. D., Gokturk D.: The effect of *Rosmarinus officinalis* and chemotherapeutic etoposide on glioblastoma (U87 MG) cell culture, *Turk. Neurosurg.* 28, 853 (2018).
116. Tai J., Cheung S., Wu M., Hasman D.: Antiproliferation effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on human ovarian cancer cells in vitro, *Phytomedicine* 19, 436 (2012).
117. Lin K. I., Lin C. C., Kuo S. M., a kol.: Carnosic acid impedes cell growth and enhances anticancer effects of carmustine and lomustine in melanoma, *Biosci. Rep.* 38, (2018).
118. Chun K. S., Kundu J., Chae I. G., Kundu J. K.: Carnosol: A phenolic diterpene with cancer chemopreventive potential, *J. Cancer Prev.* 19, 103 (2014).
119. Andrade J. M., Faustino C., Garcia C., Ladeiras D., Reis C. P., Rijo P.: *Rosmarinus officinalis* L.: An update review of its phytochemistry and biological activity, *Future Sci. OA* 4, 1 (2018).
120. Patil K. R., Mahajan U. B., Unger B. S., a kol.: Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals, *Int. J. Mol. Sci.* 20, 4367 (2019).

121. Pahwa R., Goyal A., Bansal P., Jialal I.: Chronic inflammation, In: *StatPearls*, StatPearls publishing: Treasure Island, USA 2018.
122. Gonçalves C., Fernandes D., Silva I., Mateus V.: Potential anti-inflammatory effect of *rosmarinus officinalis* in preclinical *in vivo* models of inflammation, *Molecules* 27, (2022).
123. Ahmed H. M., Babakir-Mina M.: Investigation of rosemary herbal extracts (*Rosmarinus officinalis*) and their potential effects on immunity, *Phyther. Res.* 34, 1829 (2020).
124. Liu Y., Zhang Y., Hu M., Li Y.-H., Cao X.-H.: Carnosic acid alleviates brain injury through NF- κ B-regulated inflammation and Caspase-3-associated apoptosis in high fat-induced mouse models, *Mol. Med. Rep.* 20, 495 (2019).
125. Amaral G. P., Dobrachinski F., de Carvalho N. R., Barcelos, R. P., a kol.: Multiple mechanistic action of *Rosmarinus officinalis* L. extract against ethanol effects in an acute model of intestinal damage, *Biomed. Pharmacother.* 98, 454 (2018).
126. Draganova-Filipova M., Apostolova E., Zagorchev P.: Effects of *Rosmarinus officinalis* oil on histamine-induced acute inflammation, *C. R. Acad. Bulg. Sci.* 71, 261 (2018).
127. Ozdemir D., Agri I., Bakirtas M., Agri A., Mehel D. M., Celebi M., Ozgur A.: The effect of rosmarinic acid on the prevention of myringosclerosis, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 126, (2019).
128. Yu M.-H., Choi J.-H., Chae I.-G., Im H.-G., a kol.: Suppression of LPS-induced inflammatory activities by *Rosmarinus officinalis* L., *Food Chem.* 136, 1047 (2013).
129. Luo C., Zou L., Sun H., Peng J., a kol.: A Review of the anti-inflammatory effects of rosmarinic acid on inflammatory diseases, *Front. Pharmacol.* 11, 153 (2020).

130. Liang Z., Xu Y., Wen X., Nie H., Hu T., Yang X., a kol.: Rosmarinic acid attenuates airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma, *Molecules* 21(6), (2016).
131. Mirsadraee M., Tavakoli A., Ghorani V., Ghaffari S.: Effects of *Rosmarinus officinalis* and *Platanus orientalis* extracts on asthmatic subjects to routine treatments, *Avicenna J. Phytomed.* 8(5), 399 (2018).
132. Tripathy D., Chavez A. O.: Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, *Curr. Diabete. Rep.* 10, 184 (2010).
133. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z.: Diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 87, 4 (2010).
134. Tran L., Zielinski A., Roach A. H., Jende, J. A., Householder A. M., a kol.: Pharmacologic treatment of type 2 diabetes oral medications, *Ann. Pharmacother.* 49, 540 (2015).
135. Naimi M., Vlatcheski F., Shamsoum H., Tsiani E.: Rosemary extract as a potential anti-hyperglycemic agent: Current evidence and future perspectives, *Nutrients* 9(9), (2017).
136. Bent S.: Herbal medicine in the United States: Review of efficacy, safety, and regulation—Grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center, *J. Gen. Intern. Med.* 23, 854 (2008).
137. Moreno S., Scheyer T., Romano C. S., Vojnov A. A.: Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition, *Free Radic. Res.* 40, 223 (2006).
138. Funke I., Melzig M. F.: Traditionally used plants in diabetes therapy: Phytotherapeutics as inhibitors of alpha-amylase activity, *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 1 (2006).

139. Bower A. M., Real Hernandez L. M., Berhow M. A., de Mejia E. G.: Bioactive compounds from culinary herbs inhibit a molecular target for type 2 diabetes management, dipeptidyl peptidase IV., *J. Agric. Food Chem.* *62*, 6147 (2014).
140. Yun Y. S., Noda S., Shigemori G., Kuriyama R., a kol.: Phenolic diterpenes from rosemary suppress cAMP Responsiveness of gluconeogenic gene promoters, *Phytother. Res.* *27*, 906 (2013).
141. Tu Z., Moss-Pierce T., Ford P., Jiang T.: Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract regulates glucose and lipid metabolism by activating AMPK and PPAR pathways in Hep G2 cells, *J. Agric. Food Chem.* *61*, 2803 (2013).
142. Szkudelski T.: The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas, *Physiol. Res.* *50*, 537 (2001).
143. Erenmemisoglu A., Saraymen R., Ustun S.: Effect of a *Rosmarinus officinalis* leave extract on plasma glucose levels in normoglycaemic and diabetic mice, *Pharmazie* *52*, 645 (1997).
144. Koga K., Shibata H., Yoshino K., Nomoto K.: Effects of 50% ethanol extract from rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on α -glucosidase inhibitory activity and the elevation of plasma glucose level in rats, and its active compound, *J. Food Sci.* *71*, 507 (2006).
145. Khalil O., Ramadan K., Danial E., Alnahdi H., Ayaz N.: Antidiabetic activity of *Rosmarinus officinalis* and its relationship with the antioxidant property, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* *6*, 1031 (2012).
146. Alnahdi H. S.: Effect of *Rosmarinus officinalis* extract on some cardiac enzymes of streptozotocin-induced diabetic rats, *J. Health Sci.* *2*, 33 (2012).
147. Alhader A., Hasan Z., Aqel M.: Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*, *J. Ethnopharmacol.* *43*, 217 (1994).

148. Nusier M. K., Bataineh H. N., Daradkah H. M.: Adverse effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) on reproductive function in adult male rats, *Exp. Biol. Med.* 232, 809 (2007).
149. Jung D. Y., Kim E. Y., Joo S. Y., Park J. B., a kol.: Prolonged survival of islet allografts in mice treated with rosmarinic acid and anti-CD154 antibody, *Exp. Mol. Med.* 40, 1 (2008).
150. Labban L., Mustafa U. E.-S., Ibrahim Y. M.: The effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves powder on glucose level, lipid profile and lipid peroxidation, *Int. J. Clin. Med.* 5, 297 (2014).
151. Marsicano G., Araujo Roll A., Ferreiro L., Spanamberg A., Penter C. D., Cabral J. N. H.: Treatment of dermatophytoses caused by *Microsporum Canis* in Allouatta Guariba Primates, *Acta Scientiae Veterinariae* 38(4), 449 (2010).
152. Barron George L.: The genera of Hyphomycetes from soil. Malabar, Fla: Krieger, 1983.
153. Sudan P., Singh J.: Antifungal potential of *Rosmarinus officinalis* against *Microsporum gypseum* and *Trichophyton rubrum*, *Int. Res. J. Pharm.* 10(2), 205 (2019).
154. Veenstra J. P., Johnson J. J.: Rosemary (*Salvia rosmarinus*): Health-promoting benefits and food preservative properties, *Int. J. Nutr.* 6(4), 1 (2021).
155. Aguilar F, a kol.: Use of rosemary extracts as a food additive - Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food. *The EFSA Journal* 8(7), 1 (2008).
156. Amar Y, a kol: Phytochemicals, antioxidant and antiproliferative properties of *Rosmarinus officinalis* L. on U937 and CaCo-2 Cells, *Iran. J. Pharm. Res.* 16(1), 315 (2017).

157. Albalawi A, a kol.: Protective effect of carnosic acid against acrylamide-induced toxicity in RPE cells, *Food Chem. Toxicol.* *108*, 543 (2017).
158. Tohma S., Turan S.: Rosemary plant (*Rosmarinus officinalis* L.), solvent extract and essential oil can be used to extend the usage life of hazelnut oil during deep frying, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* *117*, 1978 (2015).
159. Reblova Z., Kudrnova J., Trojakova L., Pokorny J.: Effect of rosemary extracts on the stabilization of frying oil during deep fat frying, *J. Food Lipids* *6*, 13 (1999).
160. Taha E., Abouelhawa S., El-Geddawy M., Sorour M., Aladedunye F., Matthäus B.: Stabilization of refined rapeseed oil during deep-fatfrying by selected herbs, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* *116*, 771 (2014).
161. Rašković A., Milanović I., Pavlović N., a kol.: Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential, *BMC Complement. Altern. Med.* *14*, (2014).
162. Tanikawa K., Torimura T.: Studies on oxidative stress in liver diseases: important future trends in liver research, *Med. Mol. Morphol.* *39*, 22 (2006).
163. Zhu R., Wang Y., Zhang L., Guo Q.: Oxidative stress and liver disease, *Hepatol. Res.* *42*, 741 (2012).
164. Zhang A., Sun H., Wang X.: Recent advances in natural products from plants for treatment of liver diseases, *Eur. J. Med. Chem.* *63*,570 (2013).
165. Günther M., Karygianni L., Argyropoulou A., a kol.: The antimicrobial effect of *Rosmarinus officinalis* extracts on oral initial adhesion *ex vivo*, *Clin. Oral Investig.* *26*(6), 4369 (2022).
166. Manilal A., Sabu K. R., Woldemariam M., a kol.: Antivacterial activity of *Rosmarinus officinalis* against multidrug-resistant clinical isolates and meat-borne pathogens, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* *2021*, 1 (2021).

167. Nakagawa S., Hillebrand G. G., Nunez G.: *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) extracts containing carnosic acid and carnosol are potent quorum sensing inhibitors of *Staphylococcus aureus* virulence, *Antibiotics* 9(4), (2020).
168. Miller M. B., Bassler B. L.: Quorum Sensing in Bacteria, *Annu. Rev. Microbiol.* 55, 165 (2001).
169. Otto M.: Staphylococcal infections: Mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity, *Annu. Rev. Med.* 64, 175 (2013).
170. Novick R. P., Geisinger E.: Quorum sensing in staphylococci, *Annu. Rev. Genet.* 42, 541 (2008).
171. Peschel A., Otto M.: Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection, *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 667 (2013).
172. Bhardwaj A. K., Vinothkumar K., Rajpara N.: Bacterial quorum sensing inhibitors: Attractive alternatives for control. of infectious pathogens showing multiple drug resistance, *Recent Patents Anti-Infective Drug Dis.* 8, 68 (2013).
173. Heras B., Scanlon M. J., Martin J. L.: Targeting virulence not viability in the search for future antibacterials, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79, 208 (2015).
174. De Oliveira J. R., de Jesus D., Figueira L. W., a kol.: Biological activities of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) extract as analyzed in microorganisms and cells, *Exp. Biol. Med.* 242, 625 (2017).
175. Shin H.-B., Choi M.-S., Ryu B., a kol.: Antiviral activity of carnosic acid against respiratory syncytial virus, *Virology* 453(1), (2013).
176. AL-Megrin W. A., AlSadhan N. A., Metwally D. M., a kol.: Potential antiviral agents of *Rosmarinus officinalis* extract against herpes viruses 1 and 2, *Biosci. Rep.* 40(6), (2020).

177. He X., Zhang M., Li S.-T., a kol.: Alteration of gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice using carnosic acid from rosemary, *Food Sci. Nutr.* *10(7)*, 2325 (2022).
178. Gonçalves G. A., Corrêa R. C. G., Barros L., a kol.: Effects of *in vitro* gastrointestinal digestion and colonic fermentation on a rosemary (*Rosmarinus officinalis* L) extract rich in rosmarinic acid, *Food Chem.* *271*, 393 (2019).
179. Yan M., Vemu B., Veenstra J., Petiwala M. S., Johnson J. J.: Carnosol, a dietary diterpene from rosemary (*Rosmarinus officinalis*) activates Nrf2 leading to sestrin 2 induction in colon cells, *Integr. Mol. Med.* *5(4)*, (2018).
180. Stefanon B., Pomari E., Colitti M.: Effects of *Rosmarinus officinalis* extract on human primary omental preadipocytes and adipocytes, *Exp. Biol. Med.* *240(7)*, 884 (2015).
181. de Macedo L. M., Santos É. M., Militão L., a kol.: Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and its topical applications: A review, *Plants* *9(5)*, (2020).
182. Labib R. M., Ayoub I. M., Michel H. E., a kol.: Appraisal on the wound healing potential of *Melaleuca alternifolia* and *Rosmarinus officinalis* L. essential oil-loaded chitosan topical preparations, *PLoS ONE* *14(9)*, (2019).
183. Tsai T.-H., Chuang L.-T., Lien T.-J., a kol.: *Rosmarinus officinalis* extract suppresses *Propionibacterium acnes* –induced inflammatory responses, *J. Med. Food* *16(4)*, 324 (2013).
184. Murata K., Noguchi K., Kondo M., a kol.: Promotion of hair growth by *Rosmarinus officinalis* leaf extract, *Phytother. Res.* *27(2)*, 212 (2013).
185. EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf [cit. 26. 8. 2022].

186. Jellin J. M., Gregory P., Batz F., Hitchen K., Burson S., Shaver K., Palacios K.: *Natural Medicines Comprehensive Database*, 3d ed., Therapeutic Research, Stockton 2000, ISBN 0-9676136-4-7.
187. *Český lékopis 2017*, 4. díl, MZ ČR, Grada Publishing a. s., 2017, ISBN 8027105005.
188. de Oliveira J. R., Camargo S. E. A., de Oliveira L. D.: *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent, *J. Biomed. Sci.* 26(1), (2019).
189. Satyal P., Jones T., Lopez E., a kol.: Chemotypic characterization and biological activity of *Rosmarinus officinalis*, *Foods* 6(3), (2017).

Foto rozmarýnu lékařského vlastní.

Všechny vzorce jsem nakreslila v programu ChemSketch.