

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

**VYBRANÉ ROSTLINY TRADIČNÍ ČÍNSKÉ
MEDICÍNY OBSAHUJÍCÍ SLOUČENINY
S KARBONYLOVOU SKUPINOU**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Hradec Králové 2017

Bc. Lucie Pohanková

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Lucie Pohanková

Školitel: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Název diplomové práce:

Vybrané rostliny tradiční čínské medicíny obsahující sloučeniny s karbonylovou skupinou

Rostliny jsou nedílnou součástí tradiční čínské medicíny. Moderní farmakologické výzkumy prokázaly, že aktivní složky rostlin jsou klíčovým faktorem v prevenci a léčbě celé řady nemocí. Za léčivý účinek rostlin jsou zodpovědné jejich obsahové látky a často i jejich metabolity vznikající v lidském organismu. V současné době probíhá mnoho vědeckých výzkumů, jejichž cílem je izolace a charakterizace biologicky aktivních sloučenin z rostlin a objasnění jejich účinků. Tato diplomová práce se zabývá rostlinami používanými v tradiční čínské medicíně, které jsou obsažené v bylinných směsích, z nichž je většina dostupná v České republice. Zaměřuje se zejména na sloučeniny, které ve své struktuře obsahují karbonylovou funkční skupinu. Cílem diplomové práce je vytvořit malou databázi sloučenin, shrnout jejich biologické účinky a jejich využití nejen v medicíně.

Klíčová slova

rostliny tradiční čínské medicíny, sloučeniny s karbonylovou skupinou, fytoterapie

ABSTRACT

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biochemical Sciences

Candidate: Lucie Pohanková

Supervisor: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Title of diploma thesis:

Selected traditional chinese medicinal plants containing compounds with carbonyl group

Plants are part and parcel of the traditional chinese herbal medicine. New and modern pharmacological researches have proved that plant's bioactive constituents are the key to prevention and treatment of the wide range of diseases. The chemical constituents and the metabolites of the plant, which originate in a human body, are responsible for their medicinal effects. Recently, many studies have been conducted in order to isolate, determine, and clarify the effects of the plant's bioactive compounds. This diploma thesis deals with the plants used in the traditional chinese medicine, which are part of the herbal mixtures and majority of them are available in the Czech Republic. Furthermore, the thesis focuses on the compounds with the functional carbonyl group. The aim of the thesis is to create a small database of the compounds, to summarize their biological effects, and their usage not only in the field of medicine.

Keywords

traditional chinese medicinal plants, compounds with carbonyl group, phytotherapy

„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 využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

.....

Bc. Lucie Pohanková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní RNDr. Evě Novotné, Ph. D. za odborné vedení, za pomoc a rady při zpracování této diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat rodině a přátelům za podporu.

OBSAH

ÚVOD.....	9
CÍL PRÁCE.....	11
1. VYBRANÉ ROSTLINY A JEJICH VYUŽITÍ V TRADIČNÍ MEDICÍNĚ.....	12
1.1. ALISMA ORIENTALIS	12
1.2. ANGELICA DAHURICA	12
1.3. ARCTIUM LAPPA	13
1.4. ARTEMISIA ANNUA	14
1.5. ATRACTYLIS MACROCEPHALA	14
1.6. CITRUS GRANDIS	15
1.7. CODONOPSIS PILOSULA.....	16
1.8. COIX LACRYMA-JOBI	17
1.9. CURCUMA LONGA.....	17
1.10. EPIMEDIUM SAGITTATUM	18
1.11. EVODIA RUTAECARPA.....	19
1.12. GARDENIA JASMINOIDES	19
1.13. GINGO BILOBA.....	20
1.14. GLYCYRRHIZA URALENSIS.....	21
1.15. HUPERZIA SERRATA.....	22
1.16. LIGUSTICUM SINENSE	22
1.17. LONICERA JAPONICA.....	23
1.18. MOMORDICA COCHINCHINENSIS	24
1.19. MORUS ALBA.....	24
1.20. NIGELLA SATIVA	25
1.21. PAEONIA LACTIFLORA	26
1.22. PERILLA FRUTESCENS	27
1.23. PHELLODENDRON AMURENSE.....	27
1.24. PLANTAGO ASIATICA	28
1.25. POLYGONUM MULTIFLORUM	29
1.26. PORIA COCOS	29
1.27. PUERARIA LOBATA	30
1.28. RHEUM PALATUM	31
1.29. SALVIA MILTIORRHIZA	31
1.30. SAUSSUREA LAPPA	32
1.31. SCUPELLARIA BAICALENSIS.....	33
1.32. TARAXACUM MONGOLICUM	34
1.33. ZINGIBER OFFICINALE.....	34
1.34. ZIZIPHUS JUJUBA	35
2. SLOUČENINY S KARBONYLOVOU SKUPINOU	37
2.1. ALBIFLORIN.....	37
2.2. ALISOLY	39
2.2.1. ALISOL A 24-ACETÁT	39
2.2.2. ALISOL B 23-ACETÁT	40
2.3. ANGELICIN	41
2.4. ARCTIIN.....	42
2.5. ARTEMISININ	43
2.6. ATRAKTYLENOLIDY	45
2.6.1. ATRAKTYLENOLID I.....	45
2.6.2. ATRAKTYLENOLID II	46
2.7. BAIKALEIN	47
2.8. BAIKALIN	48
2.9. BETA-EKDYSON	50
2.10. BILOBALID.....	51
2.11. BYAKANGELICIN	52
1.1. COIXENOLID	53
1.2. COIXOL.....	54

1.3.	COSMOSIN	55
1.4.	DEHYDROKOSTUSLAKTON.....	56
1.5.	EVODIAMIN	57
1.6.	FRIEDELIN	58
1.7.	FYSCION	60
1.8.	GARDENOSID	61
1.9.	GENIPOSID	62
1.10.	GINGEROL	63
1.11.	GINKGETIN	66
1.12.	GINKGOLIDY.....	68
1.12.1.	GINKGOLID A	68
1.12.2.	GINKGOLID B.....	69
1.12.3.	GINKGOLID C.....	70
1.13.	GLYCYRRHIZIN	71
1.14.	HOMOPLANTAGININ	73
1.15.	HUPERZIN A	74
1.16.	CHRYSOFANOL	76
1.17.	IKARIN.....	77
1.18.	IMPERATORIN	78
1.19.	ISOGINKGETIN	81
1.20.	ISOLIQUIRITIGENIN	83
1.21.	KURKUMIN	84
1.22.	KUWANON G	87
1.23.	LAKTUKOPIKRIN.....	89
1.24.	LIGUSTILID	90
1.25.	LIQUIRITIGENIN	92
1.26.	LONICERIN.....	94
1.27.	MOMORDICIN	94
1.28.	MORUSIN	95
1.29.	MULBERRIN.....	96
1.30.	OBAKUNON	97
1.31.	OXYPEUCEDANIN	98
1.32.	PACHYMOVÁ KYSELINA.....	99
1.33.	PERILLALDEHYD.....	100
1.34.	PUERARIN.....	102
1.35.	RUTAECARPIN	104
1.36.	SALVIANOLOVÁ KYSELINA	105
1.36.1.	Kyselina salvianolová A	105
1.36.2.	Kyselina salvianolová B.....	107
1.37.	SANGGENON G	109
1.38.	SCIADOPITYSIN.....	110
1.39.	SPINOSIN	111
1.40.	SWERTISIN.....	112
1.41.	TANSHINONY	114
1.41.1.	DIHYDROTANSHINON.....	114
1.41.2.	KRYPTOTANSHINON.....	115
1.41.3.	TANSHINON I	117
1.41.4.	TANSHINON IIA	118
1.42.	THYMOCHINON.....	120
1.43.	WOGONIN	122
1.44.	ZINGERON	123
DISKUZE		125
ZÁVĚR		133
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK		135
POUŽITÁ LITERATURA.....		140
CITACE OBRÁZKŮ.....		181
PŘÍLOHY.....		185

Úvod

Tradiční čínská medicína je založená na filozofii taoismu a vznikla už ve starověké Číně. Tato medicína se zaměřuje na organismus jako celek. Hlavním cílem je udržení rovnováhy, harmonie těla a prevence nemocí. Součástí tradiční čínské medicíny jsou starodávné léčebné metody, některé používány už přes 5000 let, jako akupunktura, akupresura, masáže, baňkování, moxování (pálení pelyňku na akupunkturálních jehlách) v kombinaci s léčivými přípravky z rostlin a živočichů. K dalším metodám patří dietní režimy a cvičení jako tchaj-či a čchi-kung. Během několika staletí se tradiční čínská medicína rozšířila do celého světa. V mnoha amerických a evropských městech vznikla celá řada klinik a center tradiční čínské medicíny.

Rostliny čínské medicíny se dostaly do hledáčku různých farmakologických studií, které zkoumají obsahové látky a jejich léčebné účinky. Tato diplomová práce se věnuje sloučeninám s karbonylovou skupinou ve vybraných rostlinách tradiční čínské medicíny.

Karbonylová funkční skupina (aldehydy, ketony, chinony) je součástí celé řady v současnosti používaných léčiv a často zodpovídá za jejich vlastní biologický účinek. Tyto sloučeniny jsou často velmi reaktivní a mohou interagovat s biologickými makromolekulami (např. lipidy a nukleovými kyselinami). Karbonylová funkční skupina může být v lidském organismu oxidována i redukována. Mezi enzymy zodpovědné za tyto přeměny patří cytochromy P450, aldo-ketoreduktasy, dehydrogenasy/reduktasy se středně dlouhým řetězcem, dehydrogenasy/reduktasy s krátkým řetězcem a NAD(P)H-dependentní chinonreduktasy. Sloučeniny obsahující karbonylové skupiny patří často také mezi významné inhibitory lidských enzymů, transportérů a jsou schopné interakce s receptory. U celé řady sloučenin obsažených v rostlinách tradiční čínské medicíny nebyl dosud jejich metabolismus zcela popsán a nejsou ani zcela známy jejich případné interakce s biologickými makromolekulami v lidském organismu.

Cílem této diplomové práce je vytvořit přehled sloučenin s karbonylovou skupinou, které jsou obsažené ve vybraných rostlinách tradiční čínské medicíny, a jejich využití. V první kapitole je seznam vybraných rostlin, které obsahují významné sloučeniny s karbonylovou skupinou, jejich tradiční využití v medicíně a vědecky podložené biologické účinky. U všech rostlin je uveden český název, čeleď a obsahové látky.

Druhá kapitola se zabývá obsahovými látkami rostlin s karbonylovou skupinou a studii, které jsou zaměřeny na objasnění jejich účinků a jejich využití v medicíně.

Cíl práce

Používání přípravků tradiční čínské medicíny je v současnosti velmi rozšířené. Používají se většinou směsi obsahující více různých rostlin. Metabolismus sloučenin obsažených v těchto rostlinách nebyl většinou doposud popsán. Většinou nejsou známy ani případné interakce s běžně používanými léky.

Hlavním cílem práce je vytvořit malou databázi sloučenin a jejich vlastností, které budou použity pro testování aktivity vůči lidským enzymům. (V první fázi se bude jednat o lidské karbonyl-redukující enzymy).

Pro výběr sloučenin byla zvolena následující kritéria:

1. Zařazeny jsou rostliny, které jsou součástí bylinných směsí tradiční čínské medicíny, které jsou dostupné v České republice.
2. Z těchto rostlin byly vybrány ty, které obsahují významné sloučeniny s karbonylovou skupinou.
3. Jednotlivé biologicky aktivní sloučeniny s karbonylovou skupinou byly vybírány tak, aby byly pro danou rostlinu pokud možno charakteristické a zároveň z důvodu případného testování i komerčně dostupné.

1. Vybrané rostliny a jejich využití v tradiční medicíně

1.1. *Alisma orientalis*

Český název: žabník orientální

Čeleď: Alismataceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: alisol A 24-acetát, alisol B 23-acetát

Další obsahové látky: epialisol A, alismol, alismoxyd, alismaaceton A, β -sitosterol, emodin, mastné kyseliny, bílkoviny, sacharidy, třísloviny (Valíček 2009, Tian *et al.* 2014).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se používá k léčbě nemocí související s metabolismem ledvin a tělesných tekutin, jako ledvinový otok, zánět ledvinné pánvičky, zánět močového měchýře, obtíže s močením. Dále se užívá při zánětu střev, průjmu, hepatitidě a podporuje vylučování. Snižuje hladinu glukózy a cholesterolu v krvi a krevní tlak. V současné době se využívá k léčbě urologických onemocnění, diabetu, hypertenze a senilní demence (Valíček 2009, Tian *et al.* 2014).

Vědecky podložené biologické účinky:

Extrakty (alkohol/voda) z oddenku *A. orientalis* vykazovaly diuretickou aktivitu. U zvířat oddenek rostliny snižoval hladinu cholesterolu a *in vitro* u buněčné linie adipocytů snižoval hladinu glukózy a lipidů. U potkanů pak inhiboval tvorbu a ukládání krystalků šťavelanu vápenatého v ledvinách. *A. orientalis* dále vykazovala protizánětlivý, protinádorový, antioxidantní a hepatoprotektivní účinek (Tian *et al.* 2014).

1.2. *Angelica dahurica*

Český název: děhel dahurský

Čeleď: Apiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: angelicin, byakangelicin, imperatorin, oxypeucedanin

Další obsahové látky: kumarin, isoimperatorin, alloimperatorin, isooxypeucedanin, scopoletin, psoralen, β -siterol, α -pinen, kamfen, myrcen, α -phellandren, α -terpinen, karyofylen (Valíček 2009, Pervin *et al.* 2014).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Používá se při respiračních onemocněních (nachlazení, zánět nosní sliznice), kožních onemocněních (akné, vředy), bolesti (hlavy, kloubů, zubů, revmatismus), střevních poruch (průjem, nadýmání, vředy, úplavice, chronická ulcézní kolitida). Dále u hemeroidů, bolestivé menstruace, poševního výtoky, zevně u hnisavých nemocí, abscesů a svědění kůže (Valíček 2009, Hwang Y.-H. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Extrakty (voda/ethanol) z *A. dahurica* mají prokázané antioxidační, protizánětlivé a antiproliferativní účinky. Kořen rostliny vykazoval antimikrobiální, protizánětlivé, antiastmatické, antihypertenzivní a protinádorové účinky (Pervin *et al.* 2014, Hwang Y.-H. *et al.* 2017).

1.3. *Arctium lappa*

Český název: lopuch větší

Čeleď: Asteraceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: arctiin

Další obsahové látky: inulin, tanin, arctigenin, diarctigenin, organické kyseliny, silice, třísloviny, sliz, minerální látky (Valíček 2009, Chan *et al.* 2011).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Kořen se používá k léčbě kašle, zánětu krku, zánětu plic a průdušek, bolesti zubů, vředů a diabetu mellitu. Užívá se také při horečce, závratích, kožních vyrážkách a močových kamenech. *Arctium lappa* má účinky protizánětlivé, močopudné, laxativní a krev čistící. Působí proti toxinům v kostech a odstraňuje těžké kovy z těla. Zlepšuje kvalitu pokožky a léčí kožní problémy jako je ekzém (Ando 1998, Valíček 2009, Chan *et al.* 2011).

Vědecky podložené biologické účinky:

A. lappa má prokázané protizánětlivé, protinádorové, antibakteriální a antivirové účinky. Rostlina také působí proti diabetu mellitu a jeho komplikacím tím, že má hypoglykemický účinek. Tento účinek je připisován zejména inulinu a sitosterol- β -D-glukopyranosidu a jeho schopnosti inhibovat α -insidasu (Chan *et al.* 2011).

1.4. *Artemisia annua*

Český název: pelyněk roční

Čeleď: Asteraceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: artemisinin

Další obsahové látky: kaempferol, kverticin, artemetin, casticin, cineol, borneol, kamfen, sabinen, β -pinen, p-cymen, linalool, β -sitosterol, stigmasterol, kumariny, ketony (Valíček 2009, Das 2012).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Vnitřní užití snižuje horečku způsobenou tuberkulózou nebo letním teplem. Především slouží k léčbě malárie, díky jeho analgetickému a antipyretickému účinku. Dále se používá k léčbě dyzenterie, nechutenství, revmatické bolesti a žloutenky. Zevně se používá jako baktericidní prostředek u svrabu a kožních onemocnění (Ando 1998, World Health Organization 2006).

Vědecky podložené biologické účinky:

U *A. annua* bylo prokázáno působení proti původcům malárie a to včetně *Plasmodium falcipare* s resistencí vůči chininu a chlorochinu. Rostlina má dále antibakteriální, protizánětlivé, imunosupresivní a protinádorové účinky. Byly u ní zjištěny i antioxidantní vlastnosti a schopnost snižovat vysoký krevní tlak (Das 2012).

1.5. *Atractylis macrocephala*

Český název: atraktylis velkoúborná

Čeleď: Asteraceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: atraktylenolid I, atraktylenolid II

Další obsahové látky: atractylon, atractylol, α -eudesmol, β -eudesmol, provitamin A, vitamin B a C, inulin, laktony (Valíček 2009).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga léčí průjem, bolest břicha a nedostatečnost žaludku, střev, jater, ledvin a sleziny. Používá při celkovém oslabení organismu, svalové nedostatečnosti, nechutenství, zvracení a snížené hmotnosti. Působí močopudně a snižuje hladinu glukózy v krvi. Také se užívá při otocích, bolestech dolních končetin i svalové slabosti (Valíček 2009, Zhang, Jida *et al.* 2014).

Vědecky podložené biologické účinky:

Esenciální oleje z rostliny mají protizánětlivé účinky a působí proti tvorbě vředů. Dále tento olej inhibuje peroxidaci lipidů, enzym xanthinoxidasu a růst buněk karcinomu jícnu a nádorových buněk (Zhang, Jida *et al.* 2014).

1.6. Citrus grandis

Český název: pomelo

Čeleď: Rutaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: cosmosiin

Další obsahové látky: rutin, acacetin, diosmetin, diosmin, tangeretin, α a β -pinen, α -terpineol, citral, geraniol, myrcen, β -sitosterol, kampesterol, stigmasterol, kyselina askorbová, k. citronová, k. malonová, aminokyseliny, sacharidy (Vijaylakshmi a Radha 2015).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Užívá při zahleněném kašli, astmatu, bolesti v žaludku a pod žebry způsobené stagnací potravy. Listy se používají k léčbě epilepsie, hemoragických horeček, květ je používán jako sedativum a plody se používají k léčbě lepry a užívá se jako kardiotonikum. Kůra pomáhá při bolesti hlavy, očních problémech, zvracení a průjmu (Ando 2007, Vijaylakshmi a Radha 2015).

Vědecky podložené biologické účinky:

Sloučeniny izolované z *C. grandis* a jeho extrakty vykazovaly účinky analgetické, protizánětlivé, protinádorové a účinek na centrální nervovou soustavu. Šťáva z rostliny u potkanů snižovala hladinu cholesterolu a měla antioxidační aktivitu. U kůry byl prokázán hepatoprotektivní, protizánětlivý účinek a antibakteriální aktivita proti *Escherichia coli* a *Salmonella typhimurium*. Kůra ze stromu měla u pokusných zvířat antidiabetický účinek (Vijaylakshmi a Radha 2015).

1.7. *Codonopsis pilosula*

Český název: pazvonek chloupkatý

Čeleď: Campanulaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: friedelin

Další obsahové látky: β -sitosterin, stigmasterin, α -spinasterol, actraktylenolidy II a III, taraxerol, taraxerylacetát, polysacharidy, volné aminokyseliny, glykosidy, perlolirin (Valíček 2009, Gao *et al.* 2012).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Používá se při chronické únavě, ztrátě chuti k jídlu, hypertenzi, ochablosti končetin, chorobném pocení, nespavosti a hořečnatých stavech. Dále také k léčbě astmatu, zánětu ledvin a střev, diabetu, rakoviny a snížené imunity (Ando, 1998; Valíček 2009).

Vědecky podložené biologické účinky:

Kořen *C. pilosula* ovlivňuje centrální nervový systém, působí na paměť, prodlužuje účinek hypnotik (penobarbitalu sodného a éteru) a zlepšuje učení a paměť. Bylo prokázáno, že kořen rostliny posiluje funkci makrofágů a stimuluje aktivitu lidských lymfocytů, čehož by se dalo využít k léčbě rakoviny. Dále tento kořen vykazuje jak prokoagulační, tak antikoagulační aktivitu, jež se odvíjí od dávky. *C. pilosula* měl také antiulcerózní účinek u myšího modelu. Rostlina má mimo jiné i antibakteriální a protinádorový účinek a působí proti stresu, únavě a stárnutí (Gao *et al.* 2012).

1.8. *Coix lacryma-jobi*

Český název: slzovka obecná

Čeleď: Poaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: coixenolid, coixol

Další obsahové látky: coixan, stigmasterol, kampesterol, škrob, mastné kyseliny, bílkoviny, sacharidy, aminokyseliny, kyselina olejová, kyselina linolová (Valíček 2009, Yu, F. *et al.* 2017).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga léčí otoky dolních končetin, obtíže při močení, artritidu a revmatickou bolest, plicní záněty, bronchitidu a vodu na plicích. Rovněž se užívá při střevních abscesech, vředových chorobách střev a průjmových onemocněních. Od dávných dob se používá jako diuretikum, analgetikum, proti zánětu a křečím (Valíček 2009, Zhu, F. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Rostlina vykazovala *in vitro* protizánětlivý a protialergický účinek. Polyfenolový extrakt této rostliny snižoval hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (lipoprotein o nízké hustotě) a malondialdehydu, zatímco zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu (lipoprotein o vysoké hustotě) a antioxidační kapacitu. U zvířecích modelů byly zjištěny i protinádorové účinky této rostliny (Yu, F. *et al.* 2017).

1.9. *Curcuma longa*

Český název: kurkuma dlouhá

Čeleď: Zingiberaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: kurkumin

Další obsahové látky: turmeron, dehydroturmeron, ar-turmeron, zingiberen, α -pinen, β -pinen, kamfen, limonen, eugenol, cineol, demethoxykurkumin, bis-demethoxykurkumin (Valíček 2009, Labban 2014).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se užívá k léčení zažívací soustavy, chorob žlučníku a jater. Zlepšuje chuť k jídlu, trávení a enzymatickou činnost pankreatu. Má protizánětlivé a výrazné antioxidační účinky, působí proti parazitům. Indukuje se při bolestech břicha a

nadýmání, kolikách, bolestech v krku a bolestech zubů, i při poruchách menstruace. Zevně se používá na hnisavé záněty spojivek, nehojící se vředy a různá poranění (Ando 1998, Valíček 2009).

Vědecky podložené biologické účinky:

U *C. longa* byly prokázány účinky protizánětlivé, antioxidační, hepatoprotektivní a neuroprotektivní. Extrakty a esenciální oleje inhibují růst bakterií, parazitů a patogenních plísní. Bylo také zjištěno, že rostlina působí proti *Aspergillus parasiticus* a snižuje produkci toxinů o 90 %. U ethanolového extraktu byl zjištěn hypoglykemický a antidepressivní účinek. *C. longa* vykazovala ochranný účinek na kardiovaskulární systém, kdy snižovala hladinu celkového cholesterolu, triacylglycerolů a zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu, podporoval syntézu prostacyklinu a inhiboval syntézu tromboxanu (Labban 2014).

1.10. *Epimedium sagittatum*

Český název: škornice šípovitá

Čeleď: Berberidaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: ikarin

Další obsahové látky: epimedin A-C, ikarisid I a II, sagittatosid A-C, sagittatin A-B, kyselina palmitová, kyselina stearová, vitamin E (Valíček 2009, Ma *et al.* 2011).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga má účinky afrodisiakální, léčí sexuální dysfunkci a neplodnost, zvyšuje tvorbu spermatu. Pozitivně ovlivňuje nervovou soustavu a krevní tlak, léčí ztrátu paměti a snižuje hladinu glykózy v krvi. Po tisíce let se používá jako tonikum na ledviny a antirevmatický lék. Zlepšuje vykašlávání, léčí astma, chronickou bronchitidu, revmatismus a kardiovaskulární choroby. Vysoké dávky jsou toxické (Valíček 2009, Huang, W. *et al.* 2015).

Vědecky podložené biologické účinky:

U pacientů s nedostatečnou vitální energií methanolvý extrakt z listů *E. sagittatum* zvýšil počet leukocytů a zrychlil jejich přeměnu do aktivního stádia. Vodný extrakt měl ochranný účinek na fibrilaci komor, která byla u myši vyvolána pomocí chloroformu a u

potkanů pomocí chloridu vápenatého. Tento extrakt měl také terapeutický účinek na arytmií, která byla u potkanů vyvolaná akonitinem. U rostliny bylo prokázáno, že má angiogenní účinek. Extrakt z této rostliny stimuloval malé krevní cévy a podporoval angiogenezi *in vitro* a *in vivo* (Ma *et al.* 2011).

1.11. *Evodia rutaecarpa*

Český název: ampák routoplodý

Čeleď: Rutaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: evodiamin, rutaecarpin

Další obsahové látky: evokarpin, evodiamid, evogin, evodinon, α -ocimen, evoden, evodin, myrcen (Valíček 2009).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se užívá při bolestech v nadbřišku, břicha, hlavy a dolních končetin, průjmu, dyzenterii a zvracení. Rovněž také při aftech, hypertenzi, některých nemocech kůže a gastrointestinálních poruch. Droga je mírně jedovatá a má antibakteriální, antiparazitický, analgetický účinek a reguluje hladinu glukózy v krvi (Ody 2003, Ando 2007, Liang, X. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

E. rutaecarpa má prokázané antibakteriální, protizánětlivé, protiinfekční a cytotoxické účinky (Liang, X. *et al.* 2017).

1.12. *Gardenia jasminoides*

Český název: gardenie jasmínová

Čeleď: Rubiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: gardenosid, geniposid

Další obsahové látky: crocetin, crocin, kyselina gardenová, kyselina chlorogenová, kyselina ursolová, deriváty kyseliny chininové, tanin, β -sitosterol, stigmasterol (Valíček 2009, Xiao *et al.* 2017).

Použití v tradiční čínské medicíně:

V tradiční čínské medicíně se používá samostatně k léčbě anginy pectoris a žloutence. Dále k léčbě nachlazení, horečky, hypertenze, zánětu, bolesti hlavy, otoků, akutního zánětu spojivek, pyogenní infekce a nespavosti. Také je známo, že má hemostatický, diuretický, antibakteriální, antimykotický a antiparazitický účinek. Snižuje krevní tlak, pozitivně působí na zánět jater a žlučníku, žlučové kameny a obtížné močení, ale i na akutní zánět slinivky. Mimo jiné se používá při depresích a Alzheimerově chorobě (Valíček 2009, Xu, W. *et al.* 2016, Chae, S. Y. *et al.* 2016).

Vědecky podložené biologické účinky:

U *G. jasminoides* byla prokázána antioxidační a protizánětlivá aktivita. Vodný extrakt z rostliny zvyšoval u potkanů citlivost vůči inzulinu, olejová frakce vykazovala antidepresivní účinky, u ethanolového extraktu bylo zjištěno působení na krevní oběh a ochranný vliv před zánětem žaludku. Působení rostlině proti artritidě, Alzheimerově a Parkinsonově chorobě je připisováno přímo geniposidu a jeho derivátům (Xiao *et al.* 2017).

1.13. Gingo biloba

Český název: jinan dvoulaločný

Čeleď: Ginkgoaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: bilobalid, ginkgetin, ginkgolidy A, B a C, isoginkgetin, sciadopitysin

Další obsahové látky: kverticin, bilobetin, amentoflavon, stigmasterol, β -sitosterol, třísloviny, monosacharidy, polysacharidy, lipidy, aminokyseliny, ginkgotoxin, kyselina ginkgolová, ginkgol, bilobol (Valíček 2009).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se indikuje při hypertenzi, infarktu, angině pectoris, bušení srdce, u zahleněného kašle a úplavice. Tinktura z listů zvyšuje cirkulaci krve v mozku a užívá se při léčbě cévní mozkové nedostatečnosti. *G. biloba* patří mezi nejpoužívanější tradiční rostlinné přípravky k léčbě deprese, úzkosti, bolesti hlavy a poruchy paměti (Valíček 2009, Kim, M.-S. *et al.* 2016).

Vědecky podložené biologické účinky:

Proběhlé klinické studie potvrzují účinnost extraktu z *G. biloba* v léčbě Alzheimerovy choroby a demence. Hepatoprotektivní, antioxidační a protizánětlivé účinky *G. biloba* byly potvrzeny v experimentálních a klinických studiích. Nedávné studie potvrdily prospěšný účinek extraktu z listů tohoto stromu na funkci vaskulárního systému, u krvácení a také rakoviny (Mohanta *et al.* 2013).

1.14. Glycyrrhiza uralensis

Český název: lékořice uralská

Čeleď: Fabaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: glycyrrhizin, isoliquiritigenin, liquiritigenin

Další obsahové látky: uralsaponin A a B, liquiritin, neoliquiritin, isoliquiritin, polysacharidy, třísloviny, organické kyseliny (Asl a Hosseinzadeh 2008, Valíček 2009).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Lékořice je jeden z nejstarších léků na světě, užívá se k léčení zánětlivých onemocnění a alergie. Aplikuje se při křečích a bolestech žaludku či břicha. Dále při zánětu krku a průdušek, nachlazení, žaludečních a dvanácterníkových vředech, hepatitidě, cirhóze a zánětu žlučníku, diabetu mellitu, otravě krve drogami a alkoholem. Snižuje hladinu cholesterolu a glukózy v krvi (Valíček 2009, Akiyama *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Kořen lékořice má protizánětlivý, antivirový, antimikrobiální, antioxidační, hepatoprotektivní a kardioprotektivní účinek. V *in vitro* studii kořen rostliny inhiboval růst *Plasmodium falciparum* a *Leishmania donovani*. Byla dále prokázána protinádorová a imunomodulační aktivita. Byla také prokázána interakce s warfarinem, kdy *G. uralensis* zvyšovala jeho metabolismus u potkanů (Asl a Hosseinzadeh 2008, Ayeka *et al.* 2016).

1.15. *Huperzia serrata*

Český název: vranec pilovitý

Čeleď: Lycopodiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: huperzin A

Další obsahové látky: lycodin, lycopodin, phlegmarin, huperzin B, huperzinin (Ferreira *et al.* 2016).

Použití v tradiční čínské medicíně:

H. serrata je jedním z nejstarších lékařských bylin v tradiční čínské medicíně. Využívána je k léčbě celé řady onemocnění včetně pohmožděnin, natažení, otoků, schizofrenie, myasthenia gravis a otravy organofosfáty. Dále se používá při horečce, zánětu a nepravidelné menstruace (Xiong, Z.-Q. *et al.* 2015, Yang, M. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

H. serrata vykazuje antikonvulzivní, protizánětlivý, antinociceptivní, antiapoptický a antioxidační účinek. Byl také prokázán léčebný účinek u Alzheimerovy choroby, schizofrenie a myasthenia gravis. Má i ochranný účinek na mitochondrie, které chrání před amyloidem beta (Jaswinder *et al.* 2016).

1.16. *Ligusticum sinense*

Český název: koprniček čínský

Čeleď: Apiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: ligustilid

Další obsahové látky: butylftalid, chuanxigol, ligustrazin, perlolyrin, kyselina ferulová, k. chrysofanová, k. linolenová, k. palmitová, β -sitosterol (Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se používá při bolestech hlavy, šíje, zubů. Léčí křeče, revmatismus, bolesti kloubů, nepravidelnou nebo bolestivou menstruaci a anémii, zevně se užívá na akné (Valíček 2010, Wei, Q. *et al.* 2014).

Vědecky podložené biologické účinky:

Esenciální oleje z *L. sinense* mají antimikrobiální a antioxidační účinek. U vodného extraktu byl prokázán antinociceptivní účinek (Donkor *et al.* 2016).

1.17. *Lonicera japonica*

Česká název: zimolez japonský

Čeleď: Caprifoliaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: lonicerin

Další obsahové látky: kyselina chlorogenová a isochlorogenová, luteolin, luteolin-7-glukosid, rutin, α -pinen, geraniol, α -terpineol, linalool, loniceraflavon, sitosterin, stigmasterin, iridoidní glykosidy a triterpenoidní saponiny (Tang *et al.* 2008, Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Květy mají účinky antibakteriální a antivirové. Snižují krevní tlak a horečku. Používají se při horečce s bolestmi hlavy, infekci horních cest dýchacích, infekci močových cest, revmatoidní artritidě a diabetu mellitu. Aplikují se při krvácejících žaludečních vředech, zánětech střev, infekci a otocích, abscesech a hnisavých procesech na kůži (Valíček 2010, Park, K. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Antibakteriální a antivirové účinky květů byly prokázány i v *in vitro* a *in vivo* studiích. U extraktů připravených z květů byly dále také zjištěny účinky protizánětlivé, antioxidační, antipyretické, imunomodulační, protinádorové, spasmolytické a neuroprotektivní. Extrakty z květů rostliny působí také na metabolismus glukózy a lipidů, inhibují tvorbu aterosklerotických plátů, působí proti srážení krve a mají vliv na střevní mikroflóru. Intraperitoneální injekce alkoholového extraktu z květů aplikovaná u pokusných zvířatům (myši a psi) měla negativní vliv na jejich fertilitu (Li, Y. *et al.* 2015).

1.18. *Momordica cochinchinensis*

Český název: momordika kočínčinská

Čeleď: Cucurbitaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: momordicin

Další obsahové látky: momordin II-III, kyselina momordicinová, k. galakturonová, k. stearová, k. olejová, gypsogenin, bílkoviny, tuk, taniny, vláknina, lykopen, provitamin A, vitamin E (Valíček 2010, Chuyen *et al.* 2015).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga má účinky antiseptické, protizánětlivé, antitoxické, močopudné a snižuje krevní tlak. Zmírňuje svalové křeče a revmatické bolesti, léčí hemoroidy, modřiny, zánět krku, abscesy a vředy. Používá se také při syfilis a malárii (Ando 1998, Yu, J. S. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

M. cochinchinensis má prokázanou antioxidační a protinádorovou aktivitu. Rostlina je také bohatým zdrojem β -karotenu a vykazuje antimikrobiální účinky (Chuyen *et al.* 2015).

1.19. *Morus alba*

Český název: morušovník bílý

Čeleď: Moraceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: β -ekdyson, kuwanon G, morusin, mulberrin, sanggenon G

Další obsahové látky: kvercetin, isokvercetin, rutin, inokosteron, moranolin, kaempherol, kuwanony A-L, sanggenony A-P, kyselina octová, k. propionová, sacharidy, bílkoviny, vitaminy B₁, B₂, a C (Valíček 2010, Chan *et al.* 2016).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Kůra kořene má protizánětlivý účinek a používá se jako diuretikum a antipyretikum, dále k léčbě kašle, otoků, dušnosti, tišení bolesti a snížení krevního tlaku. Listy snižují hladinu tuku v krvi, snižují krevní tlak, také se používají při suchém kašli, onemocnění horních cest dýchacích, závratích, a bolestech hlavy a krku. Plody jsou používány

k léčbě diabetu mellitu, kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny (Valíček 2010, Raj *et al.* 2017, Zheng, X.-K. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

M. alba má prokázané antioxidační, protizánětlivé, antiagregační, antidepresivní, anxiolytické, antiastmatické, imunomodulační a kardioprotektivní účinky. U hlodavců listy a plody rostliny vykazovaly účinek proti ateroskleróze a u ethanolového extraktu listů byl prokázán účinek proti obezitě. Hypoglykemický a hypolipidemický účinek byl prokázán v klinických studiích. V klinické studii byl také potvrzen prospěšný účinek extraktu z listů na kognitivní dysfunkci bez zjevných toxických nežádoucích účinků. Dále jednotlivé sloučeniny izolované z *M. alba* vykazují antimikrobiální účinky, např. kuwanon G působí proti *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, mulberrofuran G a albanol B proti *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus epidermis* a *Staphylococcus aureus* (Chan *et al.* 2016).

1.20. *Nigella sativa*

Český název: černucha setá

Čeleď: Ranunculaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: thymochinon

Další obsahové látky: thymohydrochinon, dithymochinon, 4-terpineol, α -pinen, thymol, karoten, kyselina linolová, saponiny, bílkoviny, tuky, sacharidy, minerální látky (Ahmad *et al.* 2013).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Už více než 2000 let se *N. sativa* používá pro léčbu různých psychiatrických poruch a záchvatů. V tradiční medicíně se dále užívá k léčbě astmatu, alergií, bolesti hlavy, horečky, chřipce, úplavice, infekce, obezity, bolesti zad, hypertenze, gastrointestinálních problémů a podporuje činnost žaludku, jater a střev (Arndt 2016, Malik *et al.* 2016, Beheshti *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

N. sativa vykazovala antibakteriální účinek vůči *Helicobacter pylori* a ve formě ethanolového extraktu vůči *Staphylococcus aureus*, také antifungální účinek ve formě

methanolového extraktu proti různým kmenům *Candidy albicans*. U hexanového extraktu ze semen byla prokázána antikoncepční aktivita a u samců potkanů tento extrakt snižoval plodnost. Rostlina má dále prokázány neuroprotektivní, antiastmatický, hepatoprotektivní, protizánětlivý, antidiabetický a protinádorový účinek. U zvířat olej z rostliny vykazoval ochranný účinek proti nefrotoxicitě gentamicinu (Ahmad *et al.* 2013).

1.21. *Paeonia lactiflora*

Český název: pivoňka bělokvětá

Čeleď: Paeoniaceae.

Obsahové látky popsané v diplomové práci: albiflorin

Další obsahové látky: paeoniflorin, oxypaeoniflorin, benzoylpaeoniflorin, gallotaniny, paeonol, β -sitosterol, kyselina benzoová a palmitová, daucosterol, d-katechin (Valíček 2010, Parker *et al.* 2016).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga má účinky močopudné, protizánětlivé, protikřečové, sedativní, analgetické a protisrážlivé. Posiluje imunitu, snižuje krevní tlak a hladinu cholesterolu a glukózy v krvi. Léčebné užití pivoňky bělokvěté se v tradiční čínské medicíně liší dle barvy kořene. Bílý kořen se indikuje v případech bolesti hrudi a břicha, při poruchách menstruace a poševním výtoku, závratích, bolestech hlavy a křečích. Zatímco červený kořen má příznivý vliv nejen na poruchy menstruace, závratě a křeče, ale i při potížích v těhotenství a porodu, při nočním a spontánním pocení, zánětech žlučníku a prostaty (Ando 1998, Ody 2003, Valíček 2010).

Vědecky podložené biologické účinky:

P. lactiflora má prokázané protizánětlivé, antivirové, antibakteriální a antioxidační účinky. Protinádorový účinek rostliny spočívá v redukci metastáz a růstu nádorových buněk, vyvolání apoptózy a ovlivnění angiogeneze. *P. lactiflora* také ovlivňuje hladinu glukózy a cholesterolu (Parker *et al.* 2016).

1.22. *Perilla frutescens*

Český název: perila křovitá

Čeleď: Lamiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: perillaldehyd

Další obsahové látky: menthol, α a β -pinen, eugenol, d-limonen, kyselina kuminová, cyanin, arginin, vitamin B₁, kyselina α -linolenová a linolová (Valíček 2010, Yu, Hua *et al.* 2016).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Tradiční čínská léčivá bylina se po staletí užívá k léčbě různých onemocnění včetně deprese, úzkosti, nádoru, bakteriálních a plísňových infekcí a alergií. Listy se používají při rýmě s horečkou, při kašli a bolestech hlavy. Zlepšují vylučování trávicích šťáv, podporují trávení, užívají se při bolestech břicha, průjmu, zvracení a neklidném plodu (Valíček 2010, Hwang S. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Odvar z *P. frutescens* měl u myši antialergický účinek a u potkanů vykazoval supresivní účinek proti mezangioproliferativní glomerulonefritidě. U potkanů olej z této rostliny bránil akumulaci tělesného tuku, reguloval metabolismus glukózy a ovlivňoval koncentraci lipidů v séru. *In vitro* byl prokázán protizánětlivý, antioxidační a protinádorový účinek. Esenciální oleje z rostliny vykazují antimikrobiální aktivitu. U myšního modelu extrakty i sloučeniny izolované z *P. frutescens* vykazovaly účinek podobný antidepresivům (Igarashi a Miyazaki 2013, Yu, Hua *et al.* 2016).

1.23. *Phellodendron amurense*

Český název: korkovník amurský

Čeleď: Rutaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: obakunon

Další obsahové látky: magnoflorin, menispermin, berberin, palmatin, kampesterol, β -sitosterol, obakulakton (Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

P. amurense se aplikuje u zánětlivých onemocnění jako silný protizánětlivý prostředek. Běžně se užívá u bolesti břicha, průjmu, abscesu a dalších zánětů či otoků. V současnosti se používá k léčbě gastroenteritidy, úplavice, tuberkulózy, spály, akutního zánětu mandlí a infekce dýchacích cest. Má močopudné účinky a podporuje tvorbu žluči (Valíček 2010, Xiao, C. W. *et al.* 2014, Zhang, Y. *et al.* 2014, Jung, H. W. *et al.* 2016).

Vědecky podložené biologické účinky:

P. amurense má prokázané protizánětlivé, imunostimulační a protinádorové účinky. Dále snižuje cholesterol a triacylglyceroly v krvi a zlepšuje působení inzulínu. Ethanolový extrakt vykazoval antifungální účinek *in vitro* i *in vivo* (Xiao, C. W. *et al.* 2014, Zhang, Y. *et al.* 2014).

1.24. *Plantago asiatica*

Český název: jitrocel asijský

Čeleď: Plantaginaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: homoplantagin

Další obsahové látky: aucubin, plantagin, hispidulin, β -sitosterol, β -sitosterylpalmitát, kyselina ursolová, kyselina citronová, bílkoviny, tuky, saponiny, invertin a emulsin, hořčiny, třísloviny, provitamin A, vitaminy C a K, cholin, adenin (Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Nať se používá při krvácení z nosu, otocích tkání, vnitřním krvácení, ztíženém močení, průjmu, očních zánětech, nemocech z nachlazení, kašli a zahnění. Dále se používá u zanícené a zhnisané kožní vyrážce. Semena mají antibakteriální účinek a aplikují se u kašle, průjmu a při otocích (Ando 1998, Valíček 2010).

Vědecky podložené biologické účinky:

P. asiatica má prokázané účinky antioxidační, protizánětlivé a imunomodulační. Ethanolový extrakt má inhibiční aktivitu na angiotenzin konvertující enzym, který ovlivňuje krevní tlak a bilanci vody a minerálních látek (Gonçalves a Romano 2016).

1.25. *Polygonum multiflorum*

Český název: rdesno mnohokvěté

Čeleď: Polygonaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: chrysofanol

Další obsahové látky: emodin, emodinmonomethylether, rhein, škob, lecitin, minerální látky, kyselina chrysofanová a polygonová, resveratrol (Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

P. multiflorum patří mezi nejvýznamnější tradiční čínské byliny a má antioxidační a protinádorový účinek. Zlepšuje kardiovaskulární symptomy a funkci imunitního systému, snižuje hladinu cholesterolu a inhibuje aterosklerózu. Lodyha se používá při závratích, nespavosti, hučení v uších, pocení, tupých bolestech, dřevění končetin, ekzémech a svrabu (Valíček 2010, Sun Y. *et al.* 2016).

Vědecky prokázané biologické účinky:

Farmakologické studie prokázaly, že rostlinné extrakty a izolované čisté sloučeniny mají antibakteriální, protizánětlivé, antidiabetické, protinádorové a antioxidační účinky, a že působí také proti neurodegenerativním onemocněním. Klinické studie potvrdily protizánětlivý účinek a také pozitivní vliv rostliny na poruchy spánku (Feng a Bounda 2015).

1.26. *Poria cocos*

Český název: pornatka kokosová

Čeleď: Polyporaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: kyselina pachymová

Další obsahové látky: kyselina pinikolová, k. eburiková, k. tumulusová, polysacharidy, sacharidy, mastné kyseliny, steroly, cholin, lecitin, celulóza, minerální látky (Valíček 2010, Rios 2011).

Použití v tradiční čínské medicíně:

P. cocos účinně působí proti zánětu a rakovině. Užívá se k léčbě zánětlivých onemocnění včetně revmatoidní artritidy a systematického lupus erythematodes a symptomů souvisejících s ulcerózní kolitidou. Má diuretický, sedativní a tonický

účinek. Používá se k redukci hlenu, snížení otoku, léčbě nefrózy a chronické gastritidy a ke zmírnění neklidu mysli. Extrakt se mimo jiné využívá v kosmetice k výraznému zlepšení pleti (Valíček 2010, Bae *et al.* 2016, Jia, X. *et al.* 2016, Wu, L.-F. *et al.* 2016).

Vědecky podložené biologické účinky:

U rostliny byla prokázána protizánětlivá a protinádorová aktivita, imunomodulační, antihyperglykemické, antioxidační a antiemetické účinky. Extrakt (voda/ethanol) z rostliny působil i proti viru žloutenky B, *Trypanozomě cruzi* a hlísticím. Vodný extrakt podávaný potkanům zvyšoval uvolňování vápenatých iontů v nervových buňkách jejich mozku. V souvislosti s antiemetickou aktivitou a viscerální bolestí bylo popsáno i působení na 5-HT_{3A} receptor (Rios 2011).

1.27. Pueraria lobata

Český název: puerarie laločnatá

Čeleď: Fabaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: puerarin

Další obsahové látky: daidzein, daidzin, β -sitosterol, kyselina máselná, k. arachinová, k. behenová, sojasapogenoly A a B, kudzusapogenoly A a C, isoflavonoidy, aminokyseliny, škrob (Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se používá při nachlazení, horečce, chřipce, bolestech hlavy a krku, dyzenterii, hypertenzi, poruchách srdečního rytmu a angině pectoris. Užívá se také jako prostředek močopudný, sedativum, lék proti horečce a otravám způsobenými drogami včetně alkoholu. Působí na kocovinu, nechutenství a zvracení. Zlepšuje prokrvení mozku, snižuje krevní tlak a hladinu glukózy v krvi (Ando 1998, Valíček 2010, Tatsuzawa *et al.* 2016).

Vědecky podložené biologické účinky:

P. lobata vykazuje protizánětlivé, antioxidační a vazorelaxační účinky *in vitro*. U zvířat byl prokázán hypoglykemický, vazodilatační, hypotenzní a antilipidemický účinek. V klinických studiích tato rostlina potlačovala kostní resorpci a stimulovala tvorbu kostí (Ulbricht *et al.* 2015).

1.28. *Rheum palatum*

Český název: reveň dlanitá

Čeleď: Polygonaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: fycion

Další obsahové látky: rhein, kyselina gallová a skořicová, šťavelan vápenatý, sacharidy, trísloviny (Kemper 1999, Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Droga se používá jako projímadlo při zácpě, při bolestech břicha, střevních abscesech, vysokých horečkách, hepatitidě a otocích. Léčí chronickou i akutní stagnaci krve, krvácení z nosu, zvracení krve, krev ve stolici, ale i poruchy menstruace. Snižuje krevní tlak i hladinu cholesterolu v krvi. Lze ji využít u hnisavých infekcí kůže, furunklů a popálenin. Běžně se užívá pro svůj očištný účinek, chrání játra, má antibakteriální a protizánětlivý účinek (Valíček 2010, Jiang, W. *et al.* 2016).

Vědecky podložené biologické účinky:

R. palmatum má prokázaný protizánětlivý, antipyretický, antibakteriální a antivirový účinek. Ethanolový extrakt rostliny vykazoval antimetastatický účinek *in vitro*. U myši bylo zjištěno, že odvar z této rostliny zvyšuje jejich inteligenci (Kemper 1999, Miraj 2016).

1.29. *Salvia miltiorrhiza*

Český název: šalvěj červenokořená

Čeleď: Lamiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: kryptotanshinon, dihydrotanshinon, salvianolová kyselina A a B, tanshinony I a IIA

Další obsahové látky: kyselina salvianolová C a G, k. mléčná, k. lithospermová, k. rozmarýnová a kávová, isotanshinon I a II, methyltanshinon, hydroxytanshinon, β -sitosterol, stigmasterin, salvinin, salviolon, miltiodiol, ferruginol, salviol, salviolová kyselina A, B a C, vitamin E (Valíček 2010, Su *et al.* 2015).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Hojně používaná rostlina k léčbě anginy pectoris, hyperlipidémie a akutní cévní mozkové příhody po tisíce let. Droga má protisrážlivé a antibakteriální účinky, posiluje imunitu a krevní oběh, uvolňuje cévy a podporuje obnovu tkání a tiší bolest. Léčí aterosklerózu, cirhózu, poruchy menstruace a bolestivou menstruaci, podrážděnost, nespavost, palpitaci, bolest břicha, infekce kůže, zánět mléčné žlázy (Ody 2003, Valíček 2010, Yan, Y.-Y. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

U *S. miltiorrhiza* bylo popsáno její působení proti ateroskleróze, antioxidační a protizánětlivé účinky, a také ochranný účinek před kardiovaskulárními chorobami, včetně schopnosti snižovat krevní tlak, cholesterol a množství triacylglycerolů. Potvrzeno bylo také působení proti Alzheimerově a Parkinsonově chorobě, neuropatické bolesti a diabetu mellitu. Ochranný vliv rostliny byl popsán na zvířatech také u akutního plicního selhání, selhání ledvin a jaterní fibrózy. Významná je také interakce extraktu *S. miltiorrhiza* s warfarinem. Na úrovni mikrosomů izolovaných z jater potkanů bylo zjištěno, že extrakt z rostliny výrazně ovlivňuje farmakokinetiku *R*- i *S*-warfarinu (Su *et al.* 2015).

1.30. *Saussurea lappa*

Český název: chrpovník lopuchový

Čeleď: Asteraceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: dehydrokostuslakton

Další obsahové látky: kostunolid, dihydrokostunolid, α a β -cyklokostunolid, isoalantolakton, alantolakton, reynosin, saussureaminy A-C, kyselina betulínová, sacharóza (Zahara *et al.* 2014).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Tradičně se používá k léčbě astmatu, zánětu, revmatismu, kašle a tuberkulóze. Kořen *S. lappa* zmírňuje bolest břicha a aplikuje se u zažívacích potíží, vředů, úplavice, nevolnosti a zvracení. Také při narušení funkce žaludku, jater a žlučníku. Podporuje trávení, tiší bolest a má dezinfekční účinky (Valíček 2009, Lim, H.-S. *et al.* 2015, Rahman *et al.* 2015).

Vědecky podložené biologické účinky:

S. lappa má antifungální, antidiabetický, protinádorový, protizánětlivý, antimikrobiální, antivirový, hepatoprotektivní a imunostimulační účinek. Působí proti parazitickým helmintům, u myši a potkanů rostlina inhibovala tvorbu žaludečních vředů. U zvířat methanolový a ethanolový extrakt této rostliny vykazoval značnou protizánětlivou aktivitu (Zahara *et al.* 2014).

1.31. *Scutellaria baicalensis*

Český název: šišák bajkalský

Čeleď: Lamiaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: baikalein, baikalin, wogonin

Další obsahové látky: wogonosid, chrysin, oroxylin A, β -sitosterol, stigmasterol, kampesterol, organické kyseliny, pryskyřice, trísloviny (Valíček 2010, Zhao *et al.* 2016).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Kořen se v tradiční čínské medicíně užívá ke zmírnění zánětu, alergie a horečky, stejně jako k léčbě několika druhů rakoviny. Dále k léčbě hepatitidy, kožních problémů a epilepsie. Droga má účinky antibakteriální, protikřečové, močopudné a snižuje cholesterol v krvi. Používá se při vnitřním krvácení a krvácení z nosu, hypertenzi, ateroskleróze, ale také u zvracení, průjmu a silné menstruace. Zevně se aplikuje u zánětu očí, popálenin, abscesů a vředů (Ody 2003, Valíček, 2010, Liu, J. *et al.* 2015, Kudo *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Mnoho studií ukázalo, že *S. baicalensis* má protinádorové účinky proti široké škále lidských nádorových buněk, včetně prostaty a mozku. Hepatoprotektivní účinek této rostliny byl prokázán u potkanů. Vodný extrakt má antimykotický účinek proti *Aspergillus fumigatus* a *Candida albicans*, a také zlepšuje antimikrobiální účinek několika antibiotik (např. gentamicinu a penicilinu G) proti *Staphylococcus aureus*. Dále vodný extrakt inhibuje aktivitu proteasy u viru HIV-1. Přípravky z rostliny působí jako antioxidanty a antikonvulziva. Nedávno byl u *in vitro* a *in vivo* modelů prokázán neuroprotektivní účinek (Zhao *et al.* 2016).

1.32. *Taraxacum mongolicum*

Český název: smetanka mongolská

Čeleď: Asteraceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: laktukopikrin

Další obsahové látky: cholin, inulin, pektiny, sacharidy, laktopikrin, taraxacin, taraxacerin, taraxasterol, cosmossin, β -sitosterol, stigmasterol, provitamin A, vitamin B a C, minerální látky (Yarnell a Abascal 2009, Valíček 2010).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Lidový lék, který se používá k léčbě virových infekčních a zánětlivých onemocnění. Dále se užívá k léčbě infekce horních cest dýchacích, průušnic, faryngitidy, akutní angíny, akutní bronchitidy a u infekce močových cest. *T. mongolicum* se používá při chorobách jater, žlučníku a krve i při nadměrné konzumaci alkoholu nebo drog. Zevně se užívá při hnisavých zánětech kůže. Velkou pozornost získal kvůli jeho příznivým účinkům na žloutenku, kapavku, zápal plic a mastopatii (Valíček 2010, Yang, N. *et al.* 2016, Niu, H. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Kořen *T. mongolicum* změkčuje a zklidňuje poškozený povrch sliznice a má prebiotické vlastnosti díky inulinu. Rostlina vykazuje protizánětlivý a hypoglykemický účinek. Její extrakty mají schopnost modulovat imunitní odpověď. *In vitro* studie a studie na hlodavcích ukazují, že různé části rostliny vykazují antineoplastickou aktivitu. Listy mají také antioxidační účinek (Yarnell a Abascal 2009).

1.33. *Zingiber officinale*

Český název: zázvor obecný

Čeleď: Zingiberaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: gingerol, zingeron

Další obsahové látky: α -zingiberen, α a β -farnesen, kurkumen, β -ylangen, kamfen, α a β -pinen, myrcen, limonen, kapsaicin (Valíček 2010, Dhanik *et al.* 2017).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Používá se k léčbě nevolnosti, včetně ranní nevolnosti a nevolnosti po chemoterapii. Má analgetický, protizánětlivý, tonifikační, antibakteriální, antivirový, antimykotický a antiparazitický účinek. *Z. officinale* se užívá k léčbě nachlazení, bronchitidy, kašle, dušnosti. Používá se při zvracení, průjmu a nevolnosti. Podporuje trávení, zlepšuje krevní oběh, uvolňuje cévy, zastavuje krvácení a snižuje hladinu cholesterolu v krvi. Léčí svalové bolesti, výrony, revmatické a artritické stavy (Valíček 2010, Koch *et al.* 2017, Ramírez-Godínez *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

Methanolový extrakt *Z. officinale* má antibakteriální účinky proti *Escherichia coli* *Salmonella enteritis* a *Staphylococcus aureus*. Rostlina dále vykazuje larvicidní aktivitu proti *Angiostrongylus cantonensis* a vodný extrakt oddenku působí jako anthelmintikum (Dhanik *et al.* 2017).

1.34. *Ziziphus jujuba*

Český název: jujuba čínská

Čeleď: Rhamnaceae

Obsahové látky popsané v diplomové práci: spinosin, swertisin

Další obsahové látky: asimilobin, kyselina oleanolová, k. linolenová, k. palmitová, k. betulinová a ursolová, rutin, provitamin A, vitamin B₂ a C, jujubosid A a B, jujubogenin, daucosterol, bílkoviny, tuky, sacharidy, sliz (Valíček 2010, Gao *et al.* 2013).

Použití v tradiční čínské medicíně:

Z. jujuba je účinná ve zmírnění příznaků včetně anorexie, únavy, úzkosti, mírného průjmu a používá se k zachování celkového zdraví. V lidové medicíně se tato rostlina používá k léčbě dětí trpících tyfem, k léčbě furunklu a ekthymu. Formou bylinného čaje zlepšuje spánek (Ghimire a Kim 2017, Bai, L. *et al.* 2017).

Vědecky podložené biologické účinky:

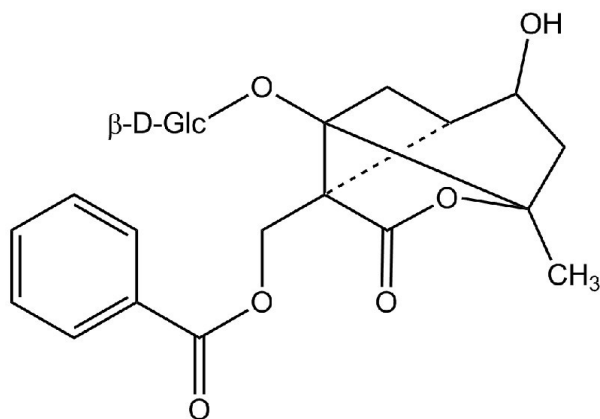
Extrakty *Z. jujuba* vykazují protinádorové vlastnosti, které spočívají v inhibici růstu nádorových buněčných linií, vyvolání apoptózy a snížení životaschopnosti buněk.

Extrakt dále působí proti obezitě. Plody měly ochrannou roli v potkaním modelu akutního a chronického zánětu a také vykazovaly hepatoprotektivní účinek. Polysacharidy izolované z *Z. jujuba* mají antioxidační vlastnosti, díky kterým má rostlina ochranný účinek na játra a gastrointestinální trakt (Gao *et al.* 2013).

2. Sloučeniny s karbonylovou skupinou

2.1. *Albiflorin*

Albiflorin (obr. 1) patří mezi isoprenoidy, přesněji monoterpenické glykosidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{23}H_{28}O_{11}$.



Obrázek 1: Molekulární struktura albiflorinu

Účinky albiflorinu byly zkoumány v mnoha studiích. Hned v několika z nich byl potvrzen účinek albiflorinu podobný antidepressivům. Albiflorin reguluje centrální systém monoaminových neurotransmiterů a zvyšuje hladinu mozkového neurotrofního faktoru BDNF (brain-derived neurotrophic factor). U myši podrobených stresovým testům vykazoval albiflorin podobný účinek jako lék na depresi fluoxetin (Wang, Y. L. *et al.* 2016).

Také v další studii bylo zjištěno, že užívání albiflorinu signifikantně zvyšuje hladinu noradrenalinu a serotoninu v hypotalamu. Albiflorin vykazoval silnou vazebnou afinitu k transportérům obou těchto neurotransmiterů jak u potkaního mozku, tak i u lidské buněčné linie HEK293, která byla transfekována transportéry pro serotonin, noradrenalin a dopamin (Jin *et al.* 2016).

Albiflorin vykazuje také antinociceptivní účinek, který byl ověřen na modelu chronické konstrikce sedacího nervu u potkanů. V této studii bylo zjištěno, že je schopen působit proti neuropatické bolesti tím, že snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a interleukinu-1 β (IL-1 β). Zároveň také působí inhibičně na signální dráhu p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) (Zhou *et*

al. 2016). Další studie spojuje antinociceptivní účinek albiflorinu s regulací vápenatých kanálů (Zhang, Y. *et al.* 2016).

Mezi další prokázané účinky patří účinek protizánětlivý. Albiflorin dokázal inhibovat genovou expresi synthasy oxidu dusnatého (iNOS) a cyklooxygenasy-2 (COX-2), vyvolanou lipopolysacharidy (LPS), u buněčné linie RAW 264.7. Albiflorin inhiboval i následnou produkci oxidu dusnatého (NO), prostaglandinu E2 (PGE2) a také expresi COX-2. Dále bylo u tohoto modelu prokázáno i snížení produkce cytokinů TNF- α a interleukinu-6 (IL-6) (Wang, Q. S. *et al.* 2014).

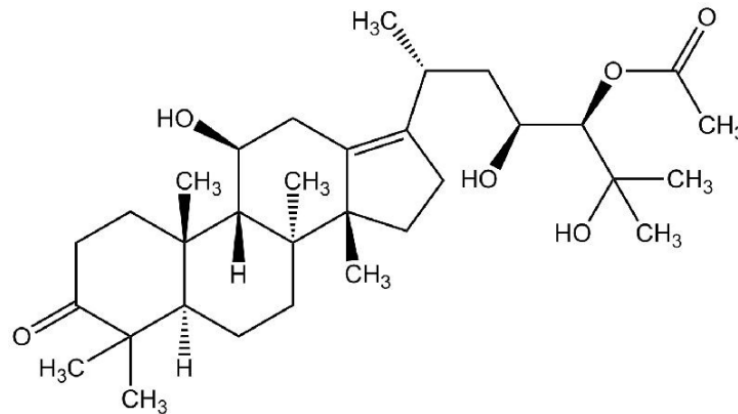
Další výzkum prokázal cytoprotektivní mechanismus albiflorinu v osteoblastech (buněčná linie MCT3-E1) po léčbě antimycinem A. Studie dokázala, že albiflorin může zvrátit oxidativní poškození vyvolané antimycinem A. Albiflorin by tak mohl být využit v terapii ke zlepšení nebo oddálení degenerativních poruch, například osteoporózy (Suh *et al.* 2013a).

Nová studie potvrdila, že albiflorin může regulovat různé aspekty cesty převodu signálu inzulinu a působit proti tvorbě žlučových kamenů. U morčat krmených stravou bohatou na cholesterol a tuky, kterým byl zároveň podáván i albiflorin, byla stanovena nižší hladina triacylglycerolů, volných mastných kyselin i celkového cholesterolu než u kontrolní skupiny. Zároveň byla u albiflorinem krmených zvířat zjištěna vyšší exprese inzulinového receptoru a proteinkinasy B (Akt) (Fang *et al.* 2016).

2.2. *Alisoly*

2.2.1. *Alisol A 24-acetát*

Alisol A 24-acetát (obr. 2) patří mezi isoprenoidy, přesněji triterpenové sapogeniny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{32}H_{52}O_6$.



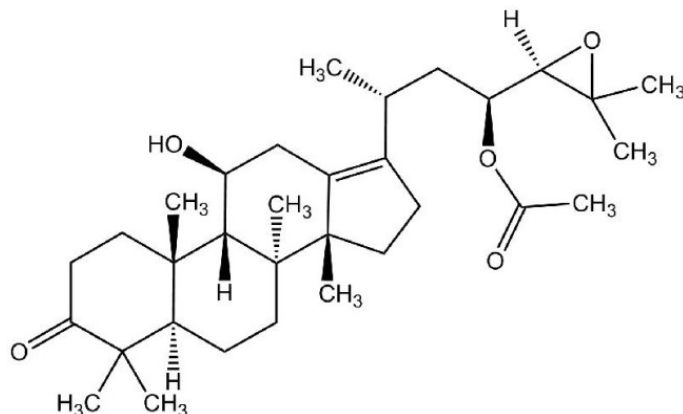
Obrázek 2: Molekulární struktura alisol A 24-acetátu

Alisol A 24-acetát (AA24) působí proti osteoklastogenní činnosti. U zdravých kostí dospělého jedince existuje rovnováha mezi osteoklasty a osteoblasty. Osteoblasty se podílí na novotvorbě a přestavbě kosti, zatímco osteoklasty se účastní přestavby kosti provázené resorpcí kostní hmoty. AA24 inhibuje diferenciaci osteoklastů snížením exprese ligandu aktivujícího receptor pro nukleární faktor kappa B (RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), což je faktor významný pro diferenciaci osteoklastů. AA24 by tak mohl být využit při terapii osteoporózy nebo revmatoidní artritidy, pro něž je typická zvýšená aktivita osteoklastů a/nebo jejich zvýšené množství (Kim, K.-J. *et al.* 2015).

Alisol A 24-acetát má vliv na metabolismus lipidů. AA24 snižuje akumulaci lipidů, ale také má vliv na zánět. AA24 může významně zmírnit hepatickou steatózu zvýšením exprese adiponektinu, který aktivuje signální dráhu AMPK α (5' AMP-activated protein kinase α). Po aplikaci AA24 byla zjištěna snížená exprese SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c), acetyl-CoA-karboxylasy a synthasy mastných kyselin a to jak na úrovni mediátorové ribonukleové kyseliny (mRNA), tak i na úrovni proteinu. AA24 naopak vedl ke zvýšení exprese karnitinpalmitoyltransferasy 1 a acyl-CoA-oxidasy 1 a také inhiboval zánět snížením prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6 (Zeng *et al.* 2016).

2.2.2. Alisol B 23-acetát

Alisol B 23-acetát (obr. 3) patří mezi isoprenoidy, přesněji triterpenové sapogeniny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{32}H_{50}O_5$.



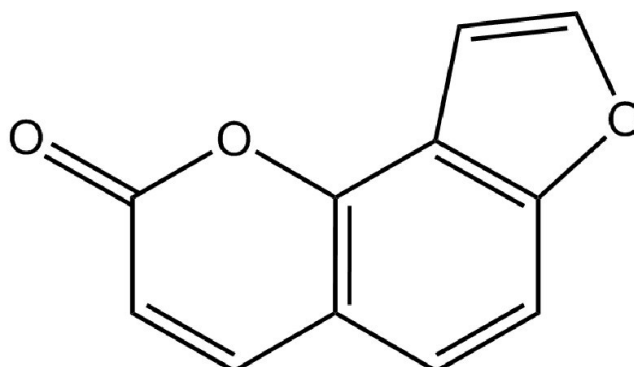
Obrázek 3: Molekulární struktura alisol B 23-acetátu

Alisol B 23-acetát (AB23) má antiproliferativní účinky. Působí také proti migraci nádorových buněk a snižuje jejich invazivitu. Aplikace AB23 prokazatelně inhibovala proliferaci nádorových buněčných linií (HEY, A2780 a A2780 rezistentních vůči paklitaxelu). U těchto buněčných linií vyvolal AB23 zastavení buněčného cyklu v G1 fázi, a dále vedl ke snížení exprese cyklinu D1, cyklin-dependentní kinasy 4 a 6 (CDK-4 a CDK-6). Kromě inhibice proliferace bylo zjištěno, že AB23 potlačuje migraci a invazivitu u HEY buněčné linie karcinomu vaječníků. AB23 by tak mohl mít význam pro vývoj chemoterapeutik k léčbě rakoviny vaječníků (Zhang, L.-L. *et al.* 2016).

U alisolu B 23-acetátu byl dále zjištěn také ochranný účinek vůči nealkoholické steatohepatidě. Podáváním AB23 došlo u myšího modelu nealkoholické steatózy k aktivaci farnesoid X receptoru (FXR) a následně ke snížení akumulace lipidů v játrech, zmenšení zánětu jaterních laloků a pericelulární fibrózy (Meng *et al.* 2016).

2.3. *Angelicin*

Angelicin (obr. 4) patří mezi furanokumariny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{11}H_6O_3$.



Obrázek 4: Molekulární struktura angelicinu

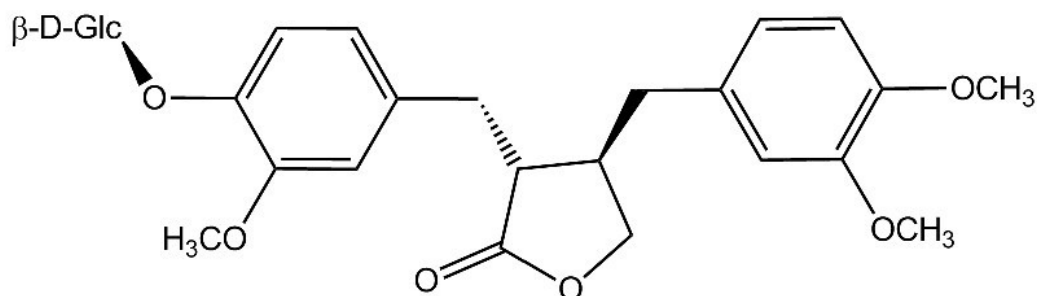
Angelicin vykazuje protizánětlivý účinek. U buněk RAW264.7, které byly stimulovány pomocí LPS, a následně i u *in vivo*, u myšího modelu syndromu akutního plicního selhání, angelicin snižoval množství prozánětlivých cytokinů (TNF- α a IL-6). Podrobnější studie prokázala, že angelicin zabraňoval u myšího modelu fosforylaci nukleárního faktoru κ B (NF- κ B) a mitogenem aktivované proteinkinasy (MAPK) (Liu, F. *et al.* 2013).

Na úrovni buněčných linií bylo dále zjištěno, že angelicin účinně inhibuje replikaci gammaherpesviru, včetně viru Epstein-Barrové a lidského herpetického viru 8, který způsobuje Kaposiho syndrom. Angelicin je schopen inhibovat lytický cyklus gamaherpesviru v rané fázi *de novo* infekce i jeho reaktivaci. Léčba angelicinem snižuje expresi virových genových transkriptů a také genovou replikaci, což následně vede k redukci tvorby plaku. Angelicin, také i díky své poměrně nízké cytotoxicitě, může být použit pro vyvinutí nového protivirového léku proti gamaherpesviru (Cho *et al.* 2013).

Další studie prokázala, že angelicin vykazuje účinek proti lidským buňkám rakoviny prostaty (PC-3) tím, že u nich vyvolává apoptózu. U buněk ošetřených angelicinem dochází k zastavení buněčného cyklu v G1 fázi a ke kondenzaci chromatinu (Wang, Q. *et al.* 2015).

2.4. Arctiin

Arctiin (obr. 5) patří mezi lignany. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{27}H_{34}O_{11}$.



Obrázek 5: Molekulární struktura arctiinu

U arctiinu byl zjištěn antiproliferativní účinek vůči buněčným liniím HaCaT, A549, HCT116, MCF7, 293T a UACC62. Studie ukázala, že inhibice růstu je spojena se snížením exprese cyklinu D1 a také s defosforylací tumor-supresorového retinoblastomového proteinu, který je klíčovým substrátem komplexů cyklinů s cyklin-dependentními kinasami a má význam při přechodu buněčného cyklu z G1 do S fáze (Matsuzaki *et al.* 2008).

Další studie naznačuje, že arctiin by mohl být novou možností v léčbě diabetické nefropatie. U experimentálního modelu potkanů, u nichž byla diabetická nefropatie indukována pomocí streptozotocinu, se díky aplikaci arctiinu výrazně snížila hladina albuminu v moči, což zabránilo skleróze glomerulů a vedlo k obnovení glomerulární filtrační bariéry. U potkanů krmených arctiinem byla oproti kontrolní skupině dále zjištěna vyšší exprese nefrinu a podocinu, což jsou významné proteiny glomerulární membrány a naopak snížená exprese enzymu heparanasy-1 (HPSE), který se podílí na diabetických komplikacích (Ma, S.-T. *et al.* 2013).

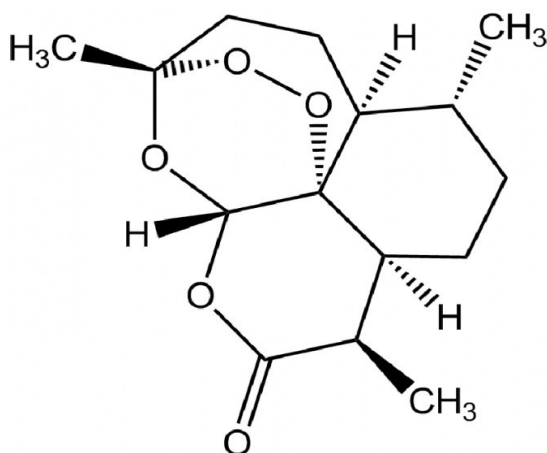
Arctiin by se také mohl stát přírodním lékem v prevenci a léčbě obezity. Bylo zjištěno, že arctiin inhibuje adipogenezi u 3T3-L1 buněčné linie tím, že snižuje expresi transkripčních faktorů $PPAR\gamma$ (proliferator-activated receptor gamma) a $C/EBP\alpha$ (CCAAT/enhancer-binding protein alpha), které se významně podílí na procesu adipogeneze a jsou zodpovědné za expresi mnoha dalších genů, mezi které patří například synthasa mastných kyselin, lipoproteinová lipasa a protein vázající mastné kyseliny aP2. Aplikace arctiinu vede k fosforylaci a aktivaci AMP-aktivované

proteinkinasy, která proces adipogeneze inhibuje. V souladu s těmito poznatky bylo v následující *in vivo* studii zjištěno, že arctiin snižuje váhu a množství tukové tkáně u myši krmených stravou s vysokým obsahem tuků (Min *et al.* 2014).

Arctiin rovněž vykazoval ochranný účinek na buněčnou dysfunkci vyvolanou reaktivními formami kyslíku (ROS) u buněk lidských vlasů (Human Hair Dermal Papilla cells) a mohl by být užitečný v prevenci a léčbě alopecie. Výsledky studie ukazují, že arctiin reguluje nejen buněčnou smrt vyvolanou peroxidem vodíku, ale i zastavení buněčného cyklu a produkci ROS u těchto buněk. K dalším vlastnostem arctiinu patří potlačení buněčného stárnutí vyvolané ROS (Bae *et al.* 2014).

2.5. *Artemisinin*

Artemisinin (obr. 6) patří mezi seskviterpenické laktony. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{22}O_5$.



Obrázek 6: Molekulární struktura artemisininu

Artemisinin má různé biologické vlastnosti, mezi které patří významné protinádorové účinky. Protinádorové účinky artemisininu jsou spojovány s vyšší tvorbou ROS, která může přispívat k selektivnímu působení artemisininu na nádorové buňky tím, že poškozuje jejich DNA, zvyšuje apoptózu těchto buněk, zastavuje jejich růst a snižuje angiogenezi. Experimentální důkazy naznačují, že artemisinin a jeho deriváty mohou být alternativní terapií v budoucnu, hlavně u vysoce metastatických a agresivních

nádorů. Artemisinin a jeho deriváty mohou působit synergicky s protinádorovými léky a snižovat tak jejich vedlejší účinky (Das 2015).

Některé studie prokázaly, že artemisinin způsobuje zastavení buněčného cyklu v G1 fázi. U buněk endometriálního adenokarcinomu (Ishikawa cells) bylo zjištěno, že artemisinin zabraňuje interakci podjednotek NF- κ B p50 a p65 s promotorem CDK-4 a brání tak expresi této cyklin-dependentní kinasy. U prostatických buněk bylo zjištěno, že artemisinin blokuje interakci promotoru CDK-4 s transkripčním faktorem SP1. U MCF7 buněčné linie (rakovina prsu) aplikace artemisininu inhibovala expresi CDK-2 a cyklinu E (Tran *et al.* 2014).

Artesunate je derivát artemisininu, široce používaný pro léčbu malárie. Výsledky studie ukázaly, že tento derivát vykazuje protinádorový účinek. Artesunate se hromadí v lyzosomech a reaguje s lyzosomálním železem. Hlavním zdrojem železa pro cytotoxicitu Artesunate je získáván z degradace ferritinu lyzosomy. V současnosti důkazy ukazují, že je hladina železa v nádorových buňkách vyšší než ve zdravých buňkách, a proto se železo stává cílem pro terapii a prevenci rakoviny (Yang, N.-D. *et al.* 2014).

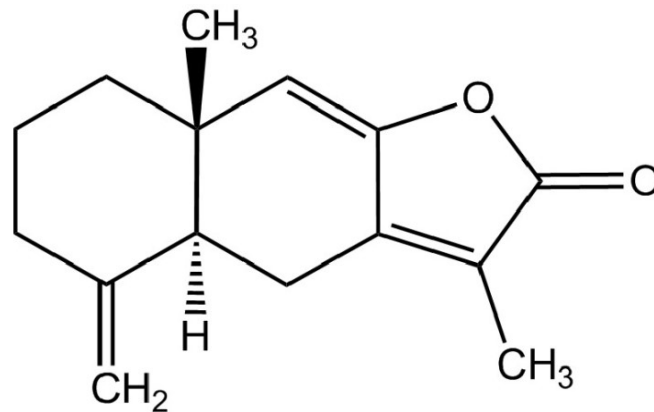
Artemisinin byl již úspěšně použit při léčbě sarkomu u zvířat – jedné kočky a tří psů. Po chirurgickém odstranění nádoru a následném podávání kapslí obsahujících *A. annua* došlo k úplné remisi onemocnění. Výhodou použití artemisininu je také jeho velmi dobrá tolerance bez výrazných nežádoucích účinků. Výsledek studie dává naději, že *A. annua* by mohl být slibným prostředkem pro léčbu veterinárních nádorů (Breuer a Efferth 2014).

Dlouhodobá léčba pelyňkem ročním ve formě kapslí kombinovaná s krátkodobou léčbou bicalitumidem měla u lidského pacienta za výsledek značnou regresí pokročilých metastáz karcinomu prostaty. V pozdějším období ale došlo ke vzniku kostních metastáz rezistentních vůči artesunatu (Michaelsen 2015).

2.6. Atraktylenolidy

2.6.1. Atraktylenolid I

Atraktylenolid I (obr. 7) patří mezi seskviterpeny, Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{18}O_2$.



Obrázek 7: Molekulární struktura atraktylenolidu I

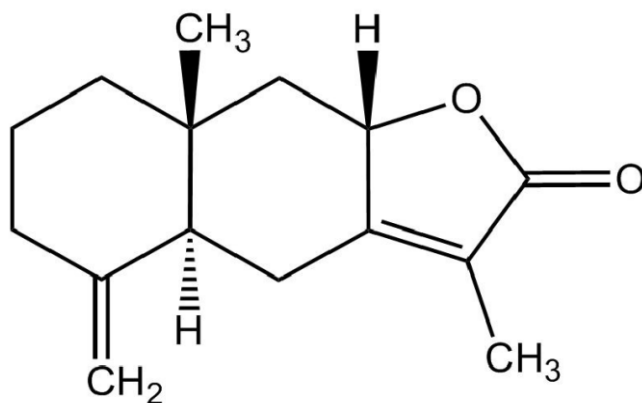
Atraktylenolid I (AT-I) vykazuje významnou protinádorovou aktivitu u nádorových buněk plic (A549 a HCC827). Mechanismus pravděpodobně souvisí s apoptózou vyvolanou AT-I prostřednictvím mitochondriální dráhy (Liu, H. *et al.* 2013).

Atraktylenolid I inhibuje schopnost sebeobnovy nádorových buněk žaludku (gastric cancer stem cells, GSGLC) potlačením jejich kapacity tvorby sfér a životaschopnosti. Atraktylenolid I dále inhibuje proliferaci nádorových buněk žaludku (MGC-803) a indukuje u nich apoptózu. Podrobnější experimenty prokázaly, že AT-I inaktivuje signální dráhu Notch. AT-I oslabuje nádorové buňky žaludku snížením exprese Notch1, Jagged1, transkripčních faktorů Hes1 (Hairy and enhancer of split-1), Hey1 (Hes related with YRPW motif protein 1) a povrchového glykoproteinu CD44 (cluster of differentiation 44), který je považován za marker rakoviny žaludku (Ma *et al.* 2014).

Atraktylenolid I vyvolává zastavení buněčného cyklu ve fázi G2/M tím, že snižuje expresi cyklinu B1 a cyklin-dependentní kinasy 1 (CDK-1). AT-I také způsobuje apoptózu inhibicí signální dráhy PI3K/Akt/mTOR (fosfatidylinositol-3-kinasy/proteinkinasa B/mammalian target of rapamycin) v nádorových buňkách vaječnicků a také v buněčné linii nádorových buněk močového měchýře (Yu, R. *et al.* 2016, Long *et al.* 2017).

2.6.2. Atraktylenolid II

Atraktylenolid II (obr. 8) patří mezi seskviterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{20}O_2$.

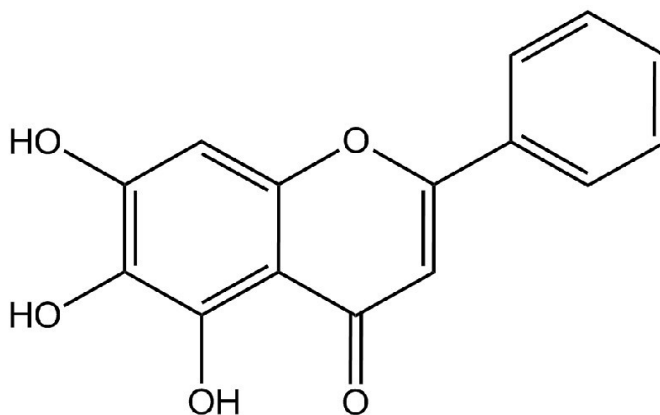


Obrázek 8: Molekulární struktura atraktenolidu II

U atraktylenolidu II (AT-II) byl zjištěn antiproliferativní účinek na buňky melanomu (nádorová buněčná linie B16). Atraktylenolid II vykazuje proapoptický účinek a má schopnost zastavit buněčný cyklus v G1 fázi. Mechanismus účinku AT-II zahrnuje aktivaci p38, inaktivaci extracelulárně regulované kinasy (ERK) a proteinkinasy B. Cytotoxický a proapoptický účinek AT-II je pravděpodobně závislý na proteinu p53 (Ye *et al.* 2011).

2.7. *Baikalein*

Baikalein (obr. 9) je aglykon baikalinu, patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{10}O_5$.



Obrázek 9: Molekulární struktura baikaleinu

Baikalein vykazuje ochrannou úlohu u neuronů. Studie potvrdila ochranný účinek baikaleinu proti cytotoxicitě a neurotoxicitě vyvolané 6-hydroxydopaminem (6-OHDA) u experimentálního modelu Parkinsonovy choroby *in vitro* (SH-SY5Y buněčná linie) i *in vivo* (potkaní model) (Mu *et al.* 2009). 6-OHDA je analog dopaminu, který cíleně poškozuje dopaminergní neurony. U potkaních dopaminergních neuronů v substantia nigra bylo zjištěno, že 6-OHDA odpráhuje mitochondriální oxidativní fosforylaci, vede k produkci ROS a indukuje apoptózu. 6-OHDA také pravděpodobně inhibuje komplex I a IV v dýchacím řetězci (Wang, Y.-H. *et al.* 2013). Mechanismus baikaleinu s největší pravděpodobností souvisí s jeho antiapoptickými a protizánětlivými účinky. K upřesnění mechanismu účinku však bude potřeba provést další studie. Výsledky naznačují, že baikalein může být slibný kandidát pro prevenci a léčbu neurodegenerativních onemocnění, jako je Parkinsonova choroba (Mu *et al.* 2009).

Další studie spojuje neuroprotektivní účinek baikaleinu proti cytotoxicitě vyvolané 6-OHDA se snížením množství intracelulárních ROS a zvýšením exprese proteinu DJ-1, který má u neuronů klíčovou cytoprotektivní úlohu. Defekt DJ-1 způsobuje familiární typ Parkinsonovy choroby (Wang, Y.-H. *et al.* 2013).

Baikalein dále podporuje neamyloidogenní cestu zpracování amyloidového prekurzorového proteinu (APP) *in vitro* i *in vivo*, čímž snižuje produkci β -amyloidu

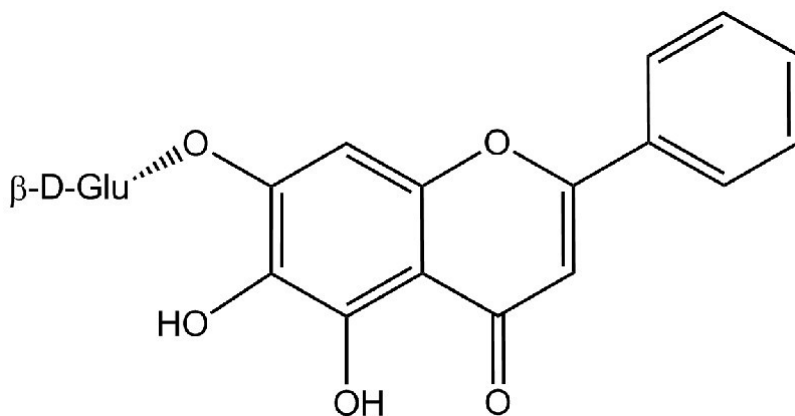
($A\beta$) a zlepšuje učení a prostorovou paměť. Účinky jsou spojené s aktivací receptorů pro kyselinu γ -aminomáselnou (GABA) $GABA_A$ (Zhang *et al.* 2013).

Výsledky další studie ukazují, že baikalein může představovat nový slibný přístup pro prevenci poškození ledvin vyvolané cisplatinou. U myši podání baikaleinu před injekční aplikací cisplatinou vedlo k menšímu poškození ledvin. Protektivní účinek baikaleinu, dle tohoto výzkumu, souvisí se zvýšením antioxidačních obranných mechanismů a inhibicí signálních drah MAPK a $NF-\kappa B$ (Sahu *et al.* 2015).

Baikalein dále zlepšuje kardiotoxicitu vyvolanou doxorubicinem (DOX). U myši vedlo podání baikaleinu ke snížení doxorubicinem zvýšené koncentrace laktátdehydrogenasy a myokardiálního izoenzymu kreatinkinasy. Kardioprotektivní účinek baikaleinu také spočíval v obnovení myokardiálních antioxidantů a zvýšení exprese nukleárního faktoru E2-související s faktorem 2 (Nrf2) a hemoxygenasy 1. Dále bylo zjištěno, že baikalein má vliv na poměr Bax (Bcl-2-associated X protein)/Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) a snižuje doxorubicinem indukovaný proapoptický protein p53. Baikalein mimo jiné ovlivňuje signální dráhu $NF-\kappa B$ tím, že brání fosforylaci jeho inhibitoru $I\kappa B\alpha$ (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha) a translokaci podjednotky p65 do jádra. Na základě uvedených účinků by tak baikalein mohl být využit při prevenci kardiotoxicity vyvolané doxorubicinem (Sahu *et al.* 2016).

2.8. *Baikalin*

Baikalin (obr. 10) patří mezi flavonové glykosidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{21}H_{18}O_{11}$.



Obrázek 10: molekulární struktura baikalinu

Největší potenciál baikalinu je v léčbě rakoviny. U myši s cervikálním karcinomem vykazoval v kombinaci s vitamínem C synergický účinek (Li, K. *et al.* 2015).

Baikalin je schopen inhibovat proliferaci nádorových buněk HeLa (rakoviny děložního čípku) prostřednictvím indukce apoptózy přes intracelulární mitochondriální dráhu a dráhu povrchových receptorů smrti (Death receptor signaling pathway) (Peng, Y. *et al.* 2015).

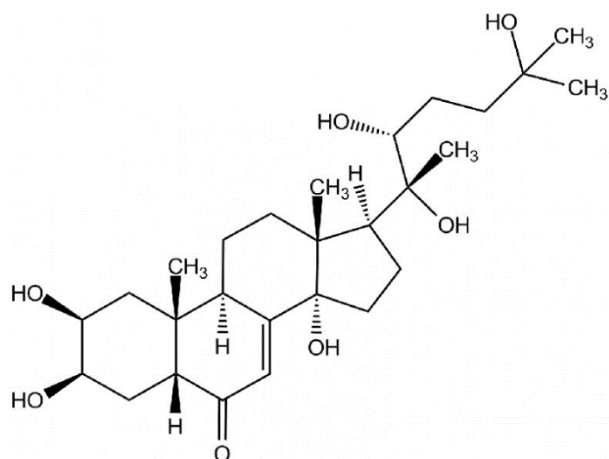
Baikalin také inhibuje růst jaterních nádorových buněk vyvoláním apoptózy (Yu *et al.* 2015).

Nové hypotézy naznačují, že baikalin by mohl být použit při léčbě ADHD, což je porucha pozornosti s hyperaktivitou. Baikalin chrání dopaminergní neurony a zvyšuje obsah dopaminu v mozku. Na základě těchto výsledků by baikalin mohl pomoci u ADHD syndromu, ale také i lidem s dalšími nemocemi centrálního nervového systému, jako jsou Parkinsonova choroba, autismus nebo depresivní poruchy. Jedná se však o hypotézy, které je nutné ověřit (Zhou, R. *et al.* 2015).

Baikalin je schopen potlačit migraci a invazivitu pankreatických nádorových buněk prostřednictvím inhibice signální dráhy Smad. Baikalin inhiboval fosforylaci Smad2 a Smad3 u PANC-1 buněčné linie a tím bránil jejich aktivaci. Také inhiboval transformující růstový faktor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), který zodpovídá za přeměnu epiteliálních buněk na mezenchymální. V *in vivo* a *in vitro* studiích bylo prokázáno, že tato přeměna má velký význam pro invazivitu nádorových pankreatických buněk a pro tvorbu metastáz (Zheng, L. *et al.* 2016).

2.9. *Beta-ekdyson*

β -ekdyson (obr. 11) patří mezi isoprenoidy, přesněji steroly. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{27}H_{44}O_7$.



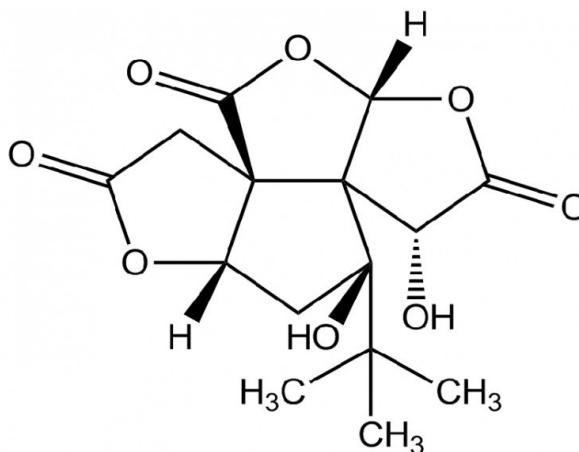
Obrázek 11: Molekulární struktura β -ekdysonu

β -Ekdysone (β -Ecd) podporuje osteogenezi, čehož může být využito při léčbě glukokortikoidy. U myších samců, krmených tabletami prednisolonu s pomalým uvolňováním, vedla současná aplikace β -Ecd ke zřetelnému zlepšení tvorby trabekulární (trámčité) i kortikální (hutné) kosti. Ačkoli je β -Ecd strukturně podobný testosteronu, nebyla u něj zjištěna přímá vazba na androgenní receptor, ani na cytosolické steroidní receptory. Po podání β -Ecd nebyly pozorovány změny v koncentraci kortisolu, estrogeneru, progesteronu, trijodthyroninu, thyroxinu, inulinu a leptinu v krevním séru. β -Ecd tedy pravděpodobně vykazuje přímý efekt na kostní buňky a na základě těchto výsledků by mohl být využit k prevenci křehkosti skeletu způsobené přebytkem glukokortikoidů (Dai *et al.* 2015).

Nová studie ukazuje, že β -Ecd zcela inhibuje tvorbu fibril amyloidu- β a inhibuje aktivitu β -sekretasy 1 u Alzheimerovy choroby. Výhodou β -Ecd je i jeho nízká systémová toxicita (Chakraborty *et al.* 2017).

2.10. Bilobalid

Bilobalid (obr. 12) patří mezi isoprenoidy, přesněji seskviterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{18}O_8$.



Obrázek 12: Molekulární struktura bilobalidu

Neuroprotektivní účinek bilobalidu spočívá v zabránění aktivace NF- κ B a vytvoření ochranného účinku na dopaminergní neurony proti toxicitě vyvolané analogem dopaminu - 6-hydroxydopaminem. Aktivace NF- κ B má důležitou úlohu v apoptóze, která je zapojena do 6-OHDA vyvolané dopaminergní smrti neuronů. 6-Hydroxydopamin u potkaních dopaminergních neuronů v substantia nigra odpřahuje mitochondriální oxidativní fosforylaci, vede k produkci ROS a vyvolává apoptózu. Bilobalid může být použit v terapii k záchraně dopaminergních neuronů u Parkinsonovy choroby (Li *et al.* 2008, Wang, Y.-H. *et al.* 2013).

Bilobalid má kardioprotektivní účinky. Působí na faktor aktivující destičky (PAF, platelet activating factor) a jeho receptory, které jsou zapojeny v buněčné odpovědi kardiomyocytu na hypoxii. *In vitro*, u kultury kardiomyocytů neonatálních potkanů, aplikace bilobalidu snížila expresi receptoru pro faktor aktivující destičky (PAFR) na úrovni mRNA i proteinu. Podávání bilobalidu potkanům s infarktem myokardu rovněž snížilo expresi PAFR *in vivo*, což je v souladu se zjištěními z experimentů s kulturami potkaních kardiomyocytů (Maerz *et al.* 2011).

U bilobalidu byl dále prokázán ochranný vliv při cévní mozkové příhodě. U myšího modelu chránil bilobalid během ischemie komplex 1, snižoval ztrátu adenosintrifosfátu

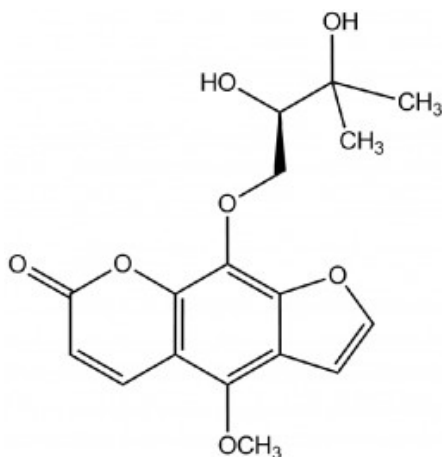
(ATP), množství uvolněného glutamátu a aktivaci *N*-methyl-*D*-asparátového (NMDA) receptoru. Bilobalid také snižoval kalcium vyvolané bobtnání mitochondrií (swelling) (Schwarzkopf *et al.* 2012).

Bilobalid mimo jiné působí proti úzkosti, depresi, hypoamnézii a amnézii. Myši krmené bilobalidem vykazovaly lepší výsledky v behaviorálních testech. Autoři studie předpokládají, že účinek bilobalidu pravděpodobně souvisí se zvýšením exprese glukokortikoidního receptoru v hipokampu (Ma *et al.* 2012).

V další studii vykazoval bilobalid protektivní účinek na učení a paměť u potkanů s vaskulární demencí. Výsledky studie ukazují, že bilobalid poskytuje ochranu proti poruchám učení a paměti. Mechanismus účinku pravděpodobně souvisí s redukcí volných radikálů, inhibicí apoptózy u neuronů a snížením exprese TNF- α v mozkové kůře a hipokampu (Li, W.-Z. *et al.* 2013).

2.11. *Byakangelicin*

Byakangelicin (obr. 13) patří mezi furanokumariny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{17}H_{18}O_7$.



Obrázek 13: Molekulární struktura byakangelicinu

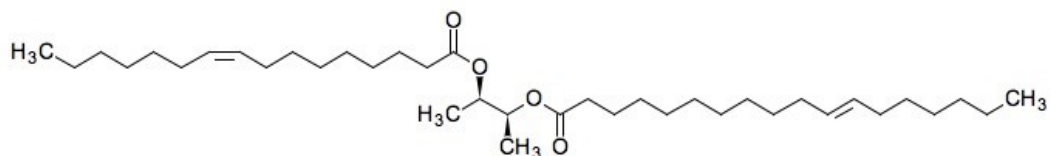
Byakangelicin může být účinný v léčbě katarakty, která je jednou z komplikací diabetu mellitu. Podávání byakangelicinu potkanům krmeným stravou s vysokým obsahem galaktózy, zabránilo u pokusných zvířat rozvoji šedého zákalu (Patel *et al.* 2011).

U lidských primárních hepatocytů vedl byakangelicin ke zvýšení exprese CYP3A4 (cytochromu P450 3A4) na úrovni mRNA i na úrovni proteinu. Ke zvýšení CYP3A4 podle všeho dochází pomocí aktivace pregnanového X receptoru (PXR). Zvýšením CYP3A4 se pravděpodobně zvýší metabolismus mnoha dalších léků, které mohou být podávány s byakangelicinem. Podání léků s byakangelicinem tak může způsobit širokou škálu interakcí mezi léky, změnit terapeutický účinek a dokonce i toxicitu mnoha léků (Yang *et al.* 2011).

Byakangelicin projevuje vysokou inhibiční aktivitu proti acetylcholinesterase (AChE) a butyrylcholinesterase (BChE). Tyto cholinesterasy jsou klíčové enzymy, které hrají důležitou roli v cholinergní transmisi, kdy katalyzují hydrolýzu neurotransmiteru acetylcholinu. Nízké hladiny acetylcholinu v mozku mohou vést k výskytu Alzheimerovy choroby, proto se hledají nové přírodní inhibitory AChE a BChE, mezi které právě patří byakangelicin (Seo *et al.* 2013).

1.1. Coixenolid

Coixenolid (obr. 14) patří mezi triterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{38}H_{70}O_4$.



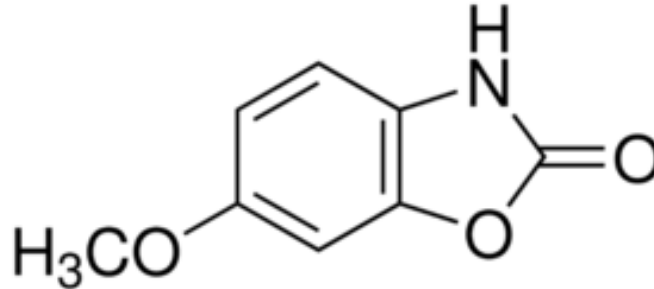
Obrázek 14: Molekulární struktura coixenolidu

Coixenolid umí zvýšit produkci polysacharidů a růst mycelia v kultuře houby lesklokorky lesklé (*Ganoderma lucidum*). Polysacharidy z lesklokorky lesklé mají různou biologickou aktivitu a jsou široce využívány jako nutraceutika a ve funkčních potravinách. Coixenolid může být ekonomicky výhodný stimulant pro produkci polysacharidů a biomasy mycelia v *G. lucidum* (Zhou, H. *et al.* 2014).

Některé výzkumy ukazují, že coixenolid má také protinádorovou aktivitu (Kuo *et al.* 2012).

1.2. Coixol

Coixol (obr. 15) je 6-methoxy-3*H*-benzoxazol-2-on. Sloučenina má molekulový vzorec C₈H₇NO₃.



Obrázek 15: Molekulární struktura coixolu

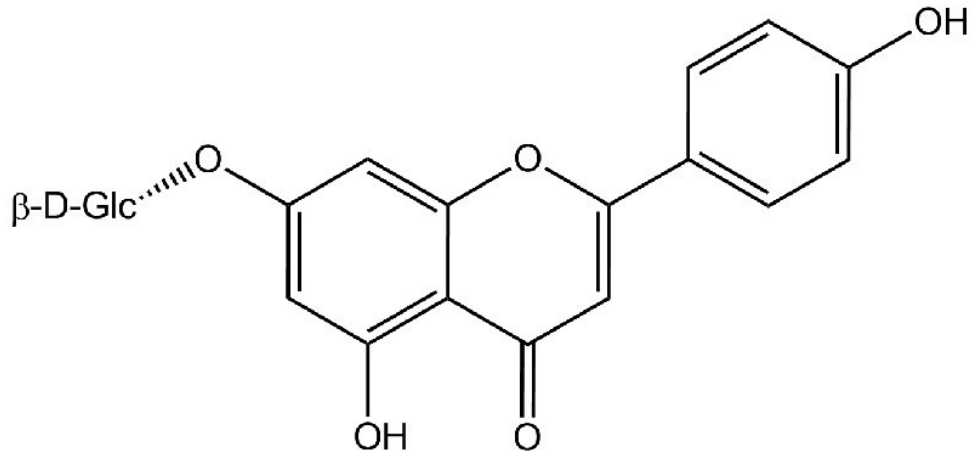
Na plicní buněčné linii (NCI-H292, human pulmonary mucoepidermoid carcinoma cell line) byl zkoumán vliv coixolu na expresi a uvolňování mucinu MUC5AC, což je hlavní typ mucinu uvolňovaný pohárkovými buňkami v dýchací soustavě. Výsledky ukázaly, že coixol inhibuje expresi a uvolňování mucinu MUC5AC vyvolanou působením forbol-12-myristát-13-acetátu (PMA). Coixol tedy může regulovat genovou expresi a produkci mucinu za podmínek stimulujících nadprodukcí mucinu vyvolanou prozánětlivými faktory. Je známo, že epidermální růstový faktor (EGF) a TNF- α podporují tvorbu mucinu. Výsledky ukázaly, že coixol je schopen inhibovat produkci mucinu vyvolanou těmito faktory. Inhibiční účinek coixolu na genovou expresi, produkci a sekreci mucinu může alespoň částečně vysvětlit tradiční užití *Coix Lacryma-Jobi* jako protizánětlivého prostředku pro léčbu zánětů plic v tradiční orientální medicíně (Lee et al. 2015).

Na úrovni buněčné linie pankreatu (MIN-6, pancreatic β -cell line) bylo zjištěno, že coixol zvyšuje sekreci inzulinu. Na základě testování cytotoxicity *in vitro* na buněčných liniích (MIN-6 a 3T3) a *in vivo* u myši bylo zjištěno, že je coixol netoxický (Pamunuwa et al. 2016).

Také další studie potvrdila, že coixol stimuluje sekreci inzulinu při vysoké koncentraci glukózy (Hafizur et al. 2015).

1.3. *Cosmosiin*

Cosmosiin (obr. 16) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{21}H_{20}O_{10}$.



Obrázek 16: Molekulární struktura cosmosiinu

Cosmosiin má antidiabetický účinek. U diferenciováných 3T3-L1 adipocytů podporoval sekreci adiponektinu, fosforylaci inzulínového receptoru β a translokaci glukózového transportéru typu 4 (GLUT4) (Rao *et al.* 2011).

Výsledky další studie naznačují možné využití cosmosiinu jako slibného anxiolytika. Užívání cosmosiinu významně zlepšilo výsledky testu vyvýšeného křížového bludiště, což je *in vitro* test používaná pro screening aktivity anxiolytik u potkanů (Kumar *et al.* 2014).

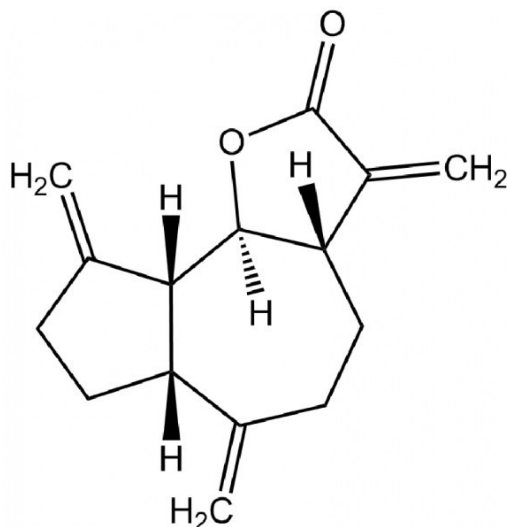
Cosmosiin je také pravděpodobně schopen inhibovat zánětlivé procesy. Tato schopnost byla studována u makrofágové buněčné linie (RAW 264.7), která byla stimulována pomocí LPS. Cosmosiin u takto stimulovaných makrofágů snižoval aktivitu indukovatelné synthasy oxidu dusnatého a COX-2. Cosmosiin tak významně inhiboval i produkci oxidu dusnatého (NO) a prozánětlivých cytokinů (Kim, D.-H. *et al.* 2015).

Cosmosiin má mimo jiné potenciál k využití v podobě přírodního kosmetického přípravku na opalování. Cosmosiin inhiboval myši melanomovou buněčnou linii B16F10. Cosmosiin u těchto buněk podporoval aktivitu tyrosinkinasy, která se uplatňuje

při syntéze melaninu. Jeho ochranný účinek proti podráždění kůže, způsobené UV zářením, tak spočívá ve zlepšení melanogeneze (Nasr Bouzaiene *et al.* 2016).

1.4. Dehydrokostuslakton

Dehydrokostuslakton (obr. 17) patří mezi seskviterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{18}O_2$.



Obrázek 17: Molekulární struktura dehydrokostuslaktonu

Řada studií poukazuje na protinádorový účinek dehydrokostuslaktonu. U buněčné linie kolorektálního karcinomu (SW-480) bylo zjištěno, že dehydrokostuslakton ovlivňuje Wnt/ β -kateninovou signální dráhu tím, že brání translokaci β -kateninu do jádra. Dehydrokostuslakton tímto snižuje hladinu cyklinu D1 a survivinu, což zabraňuje proliferaci buněk a přežívání kolorektálního karcinomu (Dong *et al.* 2015).

Dehydrokostuslakton vykazuje také cytotoxické účinky proti buňkám neuroblastomu vyvoláním apoptózy související s aktivací kaspasy-7. Dehydrokostuslakton má antimetastatické účinky, kdy potlačuje migraci a invazivitu buněk neuroblastomu. Neuroblastom patří, i přes agresivní léčbu, mezi nejfatálnější solidní nádory u dětí. Proto je potřeba nových účinných léků pro léčbu neuroblastomu (Tabata *et al.* 2015).

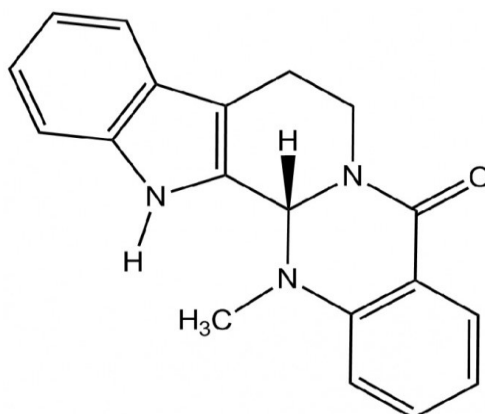
Dehydrokostuslakton vyvolá apoptózu také u HeLa buněk tím, že inhibuje aktivitu thioredoxinreduktasy (TrxR1). TrxR1 je enzym, který je ve velkém množství

exprimován v nádorových buňkách. Inhibice TrxR1 vyvolá hromadění ROS a kolaps intracelulární redoxní rovnováhy a nakonec způsobí apoptózu, ve které hraje hlavní roli kaspasa-3 (Yang *et al.* 2016).

Na základě nových zjištění, můžeme předpokládat využití dehydrokostoslaktonu u psoriázy, ale i u jiných kožních onemocnění včetně nemelanomových kožních nádorů. Jeho mechanismus spočívá v protizánětlivých účincích. Dehydrokostoslakton inhibuje expresi interferonu gamma (IFN- γ) a interleukinu 22 (IL-22) v keratinocytech a inhibuje hyperproliferační v epidermis (Scarponi *et al.* 2014).

1.5. *Evodiamin*

Evodiamin (obr. 18) patří mezi indol-chinazolinové alkaloidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{19}H_{17}N_3O$.



Obrázek 18: Molekulární struktura evodiaminu

Evodiamin zlepšoval glukózovou toleranci a bránil progresi inzulínové rezistence u obézních myší s diabetem mellitem *in vivo* a u kultury adipocytů *in vitro*. Studie ukazuje, že účinek evodiaminu je pravděpodobně spojen s aktivací AMP aktivované proteinkinasy a následnou inhibicí mTOR-S6K signální dráhy. Bylo také zjištěno, že evodiamin inhibuje i fosforylaci substrátu inzulínového receptoru 1 (IRS1) v adipocytech (Wang, T. *et al.* 2013).

Výsledky další *in vivo* studie potvrdily vliv evodiaminu na metabolismus lipidů. Na základě pokusů prováděných na potkanech trpících hyperlipidemií bylo zjištěno, že

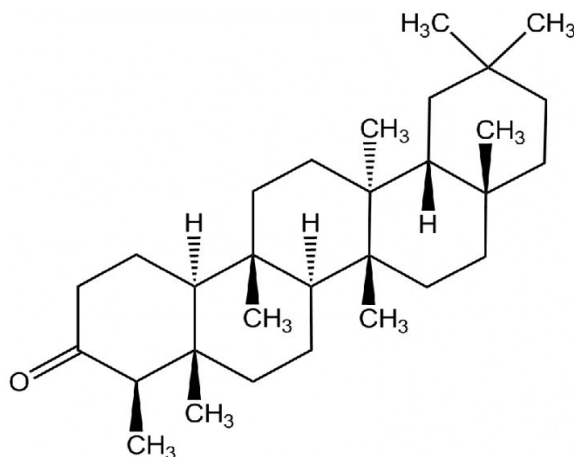
evodiamin snižuje hladinu triacylglycerolů a celkového cholesterolu. Výsledky také potvrdily, že evodiamin aktivuje AMPK signální dráhu (Yu, Hui *et al.* 2016).

Další studie prokázala proapoptický účinek evodiaminu a jeho synergické působení s doxorubicinem. Evodiamin inhiboval růst MCF7 buněčné linie citlivé i rezistentní vůči doxorubicinu. Studie naznačuje, že účinkem evodiaminu může být inhibice doxorubicinem aktivované signální dráhy RAS/MEK/ERK (GTP-binding protein/Mitogen-activated protein kinase kinase/Extracellular signal-regulated kinases). Zároveň bylo zjištěno, že evodiamin neinhibuje P-glykoprotein (P-gp). Užití evodiaminu samostatně nebo v kombinaci s chemoterapeutickými látkami by tak mohlo pomoci při léčbě rezistence rakoviny prsu (Wang, S. *et al.* 2014).

Evodiamin vykazuje určitou selektivitu v inhibici růstu a vyvolání buněčné smrti u buněk rakoviny plic (A549 a H1299) ve srovnání s buňkami nenádorovými (SAEC). Apoptóza způsobená evodiaminem zahrnuje obě dráhy, jak dráhu závislou na kaspasach, tak i dráhu na kaspasach nezávislou (Mohan *et al.* 2016).

1.6. *Friedelin*

Friedelin (obr. 19) patří mezi isoprenoidy, přesněji triterpenové sapogeniny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{30}H_{50}O$.



Obrázek 19: Molekulární struktura friedelinu

Výsledky pokusů na potkanech prokázaly, že friedelin má silný protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek. Za hlavní mechanismus účinku je považována schopnost inhibovat syntézu a/nebo uvolňovat zánětlivé mediátory (Antonisamy *et al.* 2011).

Friedelin také stimuluje příjem glukózy a podporuje diferenciaci myších adipocytů (3T3-L1). Friedelin v této studii, stejně jako inzulin, zvyšoval vychytávání glukózy a mohl by tak být užitečný v léčbě diabetu mellitu typu 2 (Susanti *et al.* 2013).

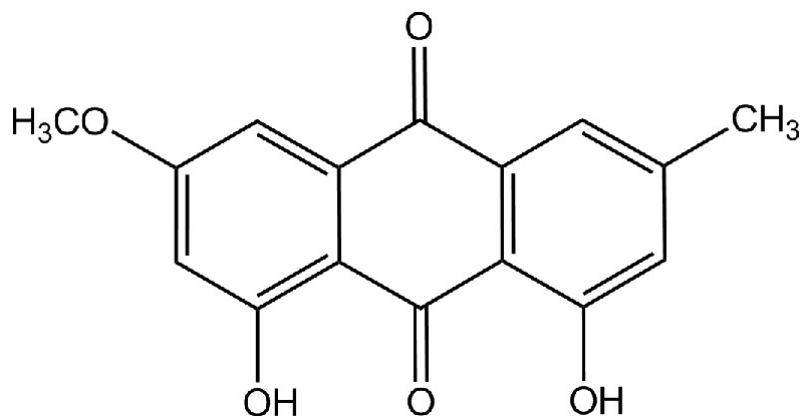
V dalších *in vitro* a *in vivo* studiích u potkanů friedelin vykazoval antioxidační účinek, účinek hepatoprotektivní a schopnost inaktivovat volné radikály. Friedelin by tak mohl pomoci v prevenci nebo zpomalení různých onemocněních spojených s oxidačním stresem (Sunil *et al.* 2013).

Friedelin má mimo jiné gastroprotektivní účinek proti ethanolem vyvolaným žaludečním vředům u potkanů. Friedelin v této studii vykazoval stejný gastroprotektivní účinek jako omeprazol, nicméně přesný mechanismus účinku a bezpečné podávání friedelinu u lidí bude třeba dále prošetřit (Antonisamy *et al.* 2015).

Friedelin by mohl pomoci při léčbě hyperlipidémie. U potkanů s hyperlipidémií vedla aplikace friedelinu k významnému snížení lipidů, triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu a naopak ke zvýšení HDL-cholesterolu v séru (Duraipandiyani *et al.* 2016).

1.7. Fyscion

Fyscion (obr. 20) je hydroxyantracenenový derivát patřící mezi antrachinony. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{16}H_{12}O_5$.



Obrázek 20: Molekulární struktura fyscionu

Fyscion inhibuje proliferaci HeLa buněk tím, že u nich vyvolává apoptózu. Po aplikaci fyscionu byla pozorována snížená exprese Bcl-2 a naopak zvýšená exprese Bax. Fyscion dále aktivoval kaspasu-3 a podporoval tvorbu intracelulárních ROS (Wijsekara *et al.* 2014).

Fyscion má antiproliferativní aktivitu, zastavuje buněčný cyklus v bodě G0/G1 a vyvolává apoptózy v lidských nádorových buňkách prsu MDA-MMB-231 (trojitě negativní karcinom prsu) (Hong *et al.* 2014).

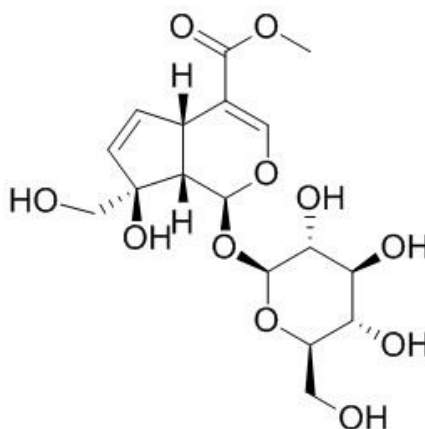
Fyscion vyvolává apoptózu v lidských nádorových buňkách žaludku (SGC-7901). Fyscion u těchto buněk způsoboval ztrátu mitochondriálního membránového potenciálu a uvolnění cytochromu c. Proapoptický účinek fyscionu je zprostředkován pomocí vnitřní dráhy apoptózy. Fyscion dále podporoval u buněk tvorbu ROS a fosforylaci AMPK (Xiong *et al.* 2015).

Fyscion snižuje metastatický potenciál lidských kolorektálních nádorových buněk *in vitro* prostřednictvím aktivace signální dráhy ROS/AMPK/GSK3 β a inhibicí exprese transkripčního faktoru SOX2 (SRY (sex determining region Y)-box 2). Bylo zjištěno, že fyscion podporoval u těchto buněk tvorbu ROS, fosforylaci AMPK a GSK-3 β

(glykogen syntasy kinasy-3 β). Fyscion dále snižoval expresi transkripčního faktoru SOX2, jehož zvýšená exprese byla zjištěna u mnoha typů nádorů (Han *et al.* 2016).

1.8. Gardenosid

Gardenosid (obr. 21) patří mezi iridoidní glykosidy. Sloučenina má molekulový vzorec C₁₇H₂₄O₁₁.



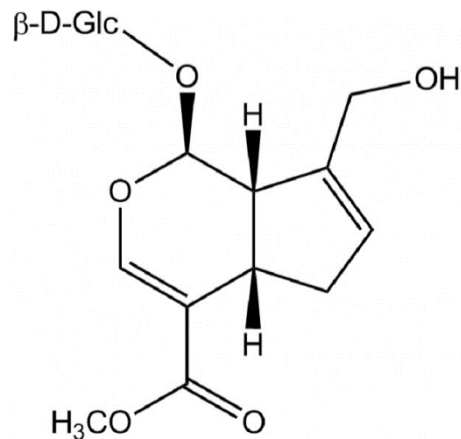
Obrázek 21: Molekulární struktura gardenosidu

Gardenosid působil u jaterních buněk (HEPG2) proti steatóze vyvolané volnými mastnými kyselinami. Gardenosid u těchto buněk významně potlačoval produkci zánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1 β a IL-6) a aktivitu intracelulárního NF- κ B. Je známo, že nadbytek mastných kyselin vyvolává v játrech oxidativní stres, vede k tvorbě prozánětlivých cytokinů, toxicitě a také steatóze. Mechanismus účinku gardenosidu spočívá v inhibici jaterní lipotoxicity a souvisí s potlačením sekrece zánětlivých cytokinů. Gardenosid by mohl být potencionálně použit k léčbě nealkoholické jaterní steatózy (Liang *et al.* 2016).

Gardenosid zlepšuje imunitu a má protizánětlivou aktivitu. Mimo jiné má ochranný účinek na žaludeční sliznici, což bylo prokázáno u myši, u kterých zabránil poškození tkáně žaludeční sliznice vlivem ethanolu (Chen *et al.* 2017).

1.9. Geniposid

Geniposid (obr. 22) patří mezi isoprenoidy, přesněji iridoidní glykosidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{17}H_{24}O_{10}$.



Obrázek 22: Molekulární struktura geniposidu

U geniposidu bylo prokázáno, že zvyšuje akumulaci doxorubicinu u buněčných liniích rezistentních vůči antracyklinům. U buněčné linie MG63 (buňky osteosarkomu) rezistentní vůči doxorubicinu a u jejího myšního xenoinplantátu bylo zjištěno, že geniposid snižuje expresi a transportní funkci P-gp. O P-gp je známo, že jeho zvýšená exprese je častou příčinou vzniku mnohočetné lékové rezistence u nádorových onemocnění (Huang *et al.* 2016).

Geniposid by také mohl pomoci při léčbě Alzheimerovy choroby v rané fázi. Bylo zjištěno, že geniposid je schopen chránit primární neurony izolované z myšního hipokampu před oxidačním stresem vyvolaným $A\beta$. Tento ochranný účinek geniposidu byl potvrzen *in vivo* u myšního modelu Alzheimerovy choroby. U primárních neuronů u myšního modelu bylo zjištěno, že geniposid může zabránit poškození axonálních mitochondrií, ke kterému dochází působením $A\beta$ (Zhang *et al.* 2017).

Geniposid zvyšuje vychytávání glukózy a obsah intracelulárního ATP v pankreatických β -buňkách (buněčná linie INS-1) kultivovaných s nízkou nebo středně vysokou koncentrací glukózy. Dále geniposid zvýšil genovou a proteinovou expresi pyruvátkarboxylasy, zrychlil vychytávání a metabolismus glukózy a podporoval produkci ATP a α -ketoglutarátu v buňkách INS-1. Vychytávání glukózy

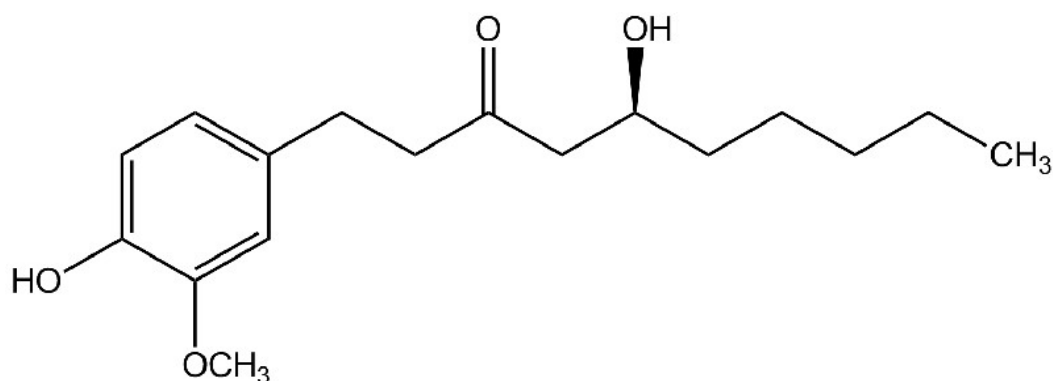
v pankreatických β -buňkách je zprostředkováváno glukózovým transportérem GLUT-2 a bylo zjištěno, že geniposid zvyšuje expresi tohoto transportéru. To by umožňovalo využít geniposid pro prevenci či zpomalení nástupu a progresu diabetu, díky jeho schopnosti bránit pankreatické β -buňky před vyčerpáním a poškozením způsobeným dlouhodobou sekrecí inzulínu a toxicitou glukózy způsobené její vysokou koncentrací (Liu, J. *et al.* 2013).

Geniposid chrání před poškozením ledvin u potkanů, u nichž byl diabetes mellitus vyvolán působením streptozotocinu. Autoři spojují tento účinek se snížením infiltrace zánětlivých buněk, snížením sekrece prozánětlivých cytokinů a inhibicí signální dráhy NF- κ B (Hu *et al.* 2017).

Orální užívání geniposidu mělo vliv na revmatoidní artritidu u potkanů. U potkaních samic, u kterých bylo toto onemocnění vyvolané injekčním podáním kolagenu, vykazoval geniposid protizánětlivé účinky a také snižoval otok končetin a artritické skóre (Weng *et al.* 2017).

1.10. *Gingerol*

6-Gingerol (obr. 23) patří mezi ketony. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{17}H_{26}O_4$.



Obrázek 23: Molekulární struktura 6-gingerolu

Preklinické studie 6-gingerolu naznačují, že tato přírodní látka může mít široké využití. 6-Gingerol je hlavní složkou kořenu zázvoru. Ostatní gingeroly (4-, 8-, 10- a 12-) jsou zastoupeny v menším množství. V *in vitro* studiích vykazoval 6-gingerol aktivitu vůči různým typům lidských nádorových buněčných linií (jater, slinivky, tlustého střeva,

plic, prostaty, kůže, vaječníků, prsu a také proti leukemickým buněčným liniím). 6-Gingerol působí také jako antiemetikum. U morčat bylo zjištěno, že 6-gingerol inhibuje muskarinový acetylcholinový receptor M3 a serotoninový receptor 5-HT3. Je známo, že antagonisté 5-HT3 receptoru slouží jako antiemetika. Antiemetický účinek 6-gingerolu byl potvrzen i u potkanů, kdy působil proti akutní a opožděné fázi nevolnosti a zvracení, které byly vyvolány působením cisplatinou. 6-Gingerol také snižuje srážlivost krve. 6-Gingerol u pokusných králíků inhiboval uvolňování kyseliny arachidonové a kolagenu a také inhiboval tvorbu tromboxanu B2 a prostaglandinu D2. 6-Gingerol má také hepatoprotektivní a renoprotektivní účinky. U potkanů vykazoval ochranný účinek proti hepatotoxicitě vyvolané pomocí diklofenaku sodného a také proti toxicitě acetaminofenu. 6-Gingerol také zmírnil poškození ledvin způsobené cisplatinou u potkanů (Semwal *et al.* 2015).

Na buněčné úrovni (adipocyty 3T3-L1) byla u 6-gingerolu zjištěna jeho schopnost inhibovat adipogenezi a akumulaci lipidů působením na signální dráhu Wnt/ β -kateninu. Adipogeneze je proces regulovaný celou řadou faktorů, mezi které patří zejména PPAR γ a C/EBP α , které podporují diferenciaci preadipocytů v adipocyty. Signální dráha Wnt/ β -kateninu naopak tuto diferenciaci reguluje negativně. Aktivováním Wnt/ β -kateninové dráhy dochází k defosforylaci a translokaci β -kateninu do jádra, kde aktivuje transkripci cyklinu D a PPAR δ , které působí jako supresory pro PPAR γ a C/EBP α . Působení 6-gingerolu na 3T3-L1 adipocyty vedlo ke zvýšení exprese β -kateninu jak na úrovni mRNA, tak proteinu, a byla také zjištěna jeho zvýšená translokace do jádra, která následně spustila procesy vedoucí k inhibici adipogeneze (Li a Zhou 2015).

Účinky 6-gingerolu na adipogenezi a metabolismus lipidů prokázala i další studie, kdy u myší krmených stravou bohatou na lipidy, kterým byl zároveň podáván v potravě 6-gingerol, byla zjištěna nižší tělesná hmotnost a nižší hladina glukózy, než u kontrolní skupiny. Aplikace 6-gingerolu v potravě u těchto myší vedla ke zmírnění obezity a ke snížení inzulínové rezistence. Při studiu mechanismu účinku bylo zjištěno, že 6-gingerol zvyšuje aktivitu lipoproteinlipasy (LPL), lecitincholesterolacyltransferasy (LCAT) a naopak snižuje expresi acetyl-CoA-karboxylasy. Podávání 6-gingerolu vedlo dále ke snížení exprese PPAR γ , IL-6 a TNF- α v tukové tkáni, což ukazuje na jeho protizánětlivé působení (Brahma Naidu *et al.* 2016).

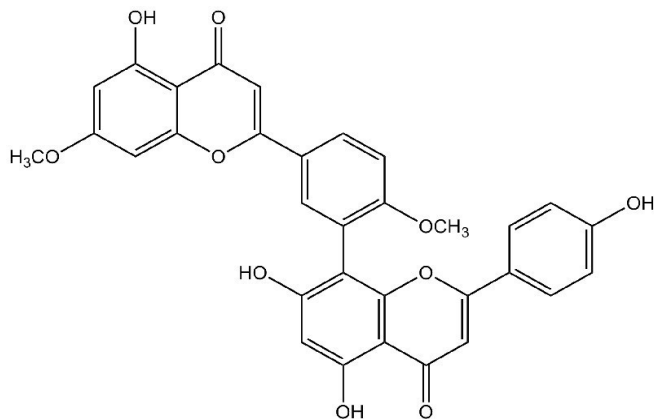
Zvýšená hladina imunoglobulinu E (IgE) v lidském séru je spojována s časnou přecitlivělostí, mezi jejíž příznaky patří alergické astma, senná rýma, zánět nosní sliznice a další alergická onemocnění. Perorální podávání 6-gingerolu myším, u kterých byly alergické projevy vyvolané působením ovalbuminu, vedlo ke snížení kýčání a mnutí nosu. Podrobnější experimenty prokázaly, že u těchto myší aplikace 6-gingerolu potlačuje aktivaci žírných buněk v nosní sliznici a uvolňování IgE. V následující *in vitro* studii u myších izolovaných T-lymfocytů působil 6-gingerol proti diferenciaci Th1 a Th2 z naivních T-lymfocytů, následně bránil i aktivaci B-lymfocytů a žírných buněk. Studie naznačuje, že pokud by podobné účinky byly zjištěny i u lidí, 6-gingerol by mohl být využit jako vhodný doplněk pro prevenci nebo zmírnění některých alergických příznaků (Kawamoto *et al.* 2015).

Kardioprotektivní účinek 6-gingerolu byl zkoumán u potkanů, u kterých byl diabetes mellitus indukován pomocí streptozotocinu. Bylo zjištěno, že 6-gingerol zmírňuje nejen hyperglykémii, ale také zlepšuje srdeční dysfunkci vyvolanou diabetem (El-Bassossy *et al.* 2016).

6-Gingerol vykazoval ochranný účinek také v myším modelu sporadické formy Alzheimerovy choroby indukované intracerebroventrikulární injekcí streptozotocinu. U pokusných zvířat, kterým byl podáván 6-gingerol, bylo pozorováno zlepšení poznávacích funkcí, což bylo potvrzeno v testech Morrisova vodního bludiště (testování dlouhodobé paměti) a bludiště ve tvaru Y (testování krátkodobé paměti). Další experimenty prokázaly, že 6-gingerol v mozku zvířat snižuje množství amyloidu β a APH1a (anterior pharynx-defective 1 homolog A) podjednotky γ -sekretasy. Bylo také zjištěno, že 6-gingerol je schopen inhibovat aktivitu β -sekretasy, a naopak zvyšovat aktivitu α -sekretasy. 6-Gingerol také snižuje expresi COX-2 a působí tak proti zánětlivým procesům v mozkové tkáni (Halawany *et al.* 2017).

1.11. Ginkgetin

Ginkgetin (obr. 24) patří mezi biflavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{32}H_{22}O_{10}$.



Obrázek 24: Molekulární struktura ginkgetinu

Celá řada studií poukazuje na protinádorové účinky ginkgetinu. U nádorových buněk prostaty (PC-3) ginkgetin indukoval apoptózu aktivací kaspasy-3 a inhibicí exprese antiapoptických proteinů Bcl-2, Bcl-XL (B-cell lymphoma-extra large), survininu a cyklinu D1 (You *et al.* 2013).

Ginkgetin mimo jiné u prostatických nádorových buněk (DU-145) zabraňoval fosforylaci transkripčního faktoru STAT3 (signální transduktor a aktivátor transkripce 3) a bránil tak jeho následnému přemístění do jádra, a tím i expresi jeho cílových genů, mezi které patří právě cyklin D1, survinin a antiapoptické proteiny Bcl-2 a Bcl-XL (Jeon *et al.* 2015).

Ginkgetin vykazoval významný proapoptický účinek na lidské nádorové buňky ledvin (786-O). Po aplikaci ginkgetinu byla u těchto buněk pozorována nejen snížená fosforylace transkripčního faktoru STAT3, ale také snížené množství JAK2 (Janusova kinasa 2). Ginkgetin tedy působí na signální dráhu JAK2/STAT3 a tím vyvolá apoptózu v 786-O buňkách. Kromě účinku na JAK2/STAT3 signalizaci bylo zjištěno, že ginkgetin způsobuje také zvýšení aktivity kaspasy-3, kaspasy-8 a 9 (Ren *et al.* 2016).

Ginkgetin byl dále identifikován jako silný inhibitor Wnt signální dráhy u meduloblastomu, což je nejčastější maligní nádor centrálního nervového systému u dětí.

Přibližně 25 % případů tohoto onemocnění je spojeno se zvýšenou aktivitou kanonické Wnt signální dráhy. Ginkgetin vykazuje silnou cytotoxickou aktivitu a vyvolává zastavení buněčného cyklu ve fázi G2/M v buňkách meduloblastomu. Na buněčných liniích Daoy a D283 bylo zjištěno, že ginkgetin snižuje expresi Axinu2, cyklinu D1 a survivinu. Byla také pozorována snížená fosforylace β -kateninu. Porovnáním struktury a aktivity u souboru 600 testovaných sloučenin bylo zjištěno, že dvě flavonové skupiny společně s methoxyskupinou v pozici 7 a 4' jsou důležité pro inhibici Wnt signální dráhy. Znalost struktury a aktivity ginkgetinu by tak mohla pomoci při hledání a přípravě dalších sloučenin vhodných pro léčbu meduloblastomu (Ye *et al.* 2015).

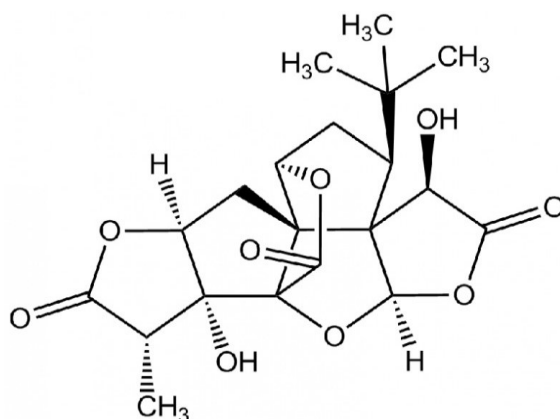
Neuroprotektivní účinky ginkgetinu byly prokázány u *in vitro* i *in vivo* modelu Parkinsonovy choroby. U buněčné linie neuroblastomu (SH-SY5Y) působil ginkgetin proti apoptóze a oxidačnímu stresu vyvolanému působením MPP⁺ a ochránil tyto buňky před ztrátou membránového potenciálu. Neuroprotektivní vliv ginkgetinu byl ověřen také *in vivo* u myši, kterým byl podáván MPTP. MPTP (1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) je pomocí monoaminoxidasy B metabolizován na MPP⁺ (1-methyl-4-fenylpyridinium), což je aktivní metabolit zodpovědný za neurotoxicitu. MPP⁺ je selektivně vychytáván dopaminergními neurony, způsobuje u nich poškození mitochondrií a je proto využíván k vytvoření modelu Parkinsonovy choroby. Překvapivě bylo také zjištěno, že ginkgetin je schopen chelatovat železo a udržování homeostázy železa by tak mohlo být důležitou součástí jeho neuroprotektivního účinku. Ginkgetin by tak mohl být kromě terapie Parkinsonovy choroby využit i u chorob spojených s poruchou metabolismu železa (Wang, Y.-Q. *et al.* 2015).

Protizánětlivé účinky ginkgetinu byly zkoumány na zvířecím modelu. Chronický zánět kůže byl u myši vyvolán opakovaným podáváním 12-*O*-tetradekanoylforbol-13-acetátu (TPA). Topická aplikace ginkgetinu snižovala u pokusných zvířat edém ucha, expresi prozánětlivého IL-1 β a tvorbu prostaglandinu E₂. Histologie dále prokázala, že ginkgetin je schopen redukovat epidermální hyperplazii. Výsledky studie tak naznačují, že ginkgetin může být prospěšný v léčbě chronického zánětu kůže, jako je například atopická dermatitida (Lim *et al.* 2006).

1.12. Ginkgolidy

1.12.1. Ginkgolid A

Ginkgolid A (obr. 25) patří mezi isoprenoidy, přesněji diterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{20}H_{24}O_9$.

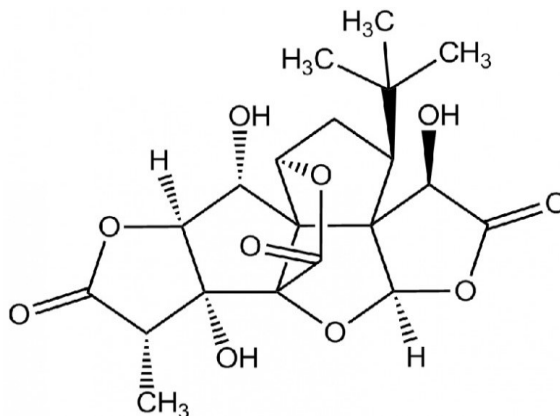


Obrázek 25: Molekulární struktura ginkgolidu A

U ginkgolidu A byly zjištěny hepatoprotektivní účinky. Cílem studie bylo zjistit, zda by ginkgolid A mohl působit proti nealkoholické steatóze jater. U HepG2 buněčné linie, u jejichž buněk byla steatóza modelována působením neesterifikovaných mastných kyselin, a u myši, krmených stravou bohatou na tuky, bylo potvrzeno, že ginkgolid A inhibuje syntézu lipidů a jejich hromadění. Ginkgolid A podporoval lipoapoptózu a inhiboval buněčné zánětlivé procesy. U HepG2 buněk byla po aplikaci ginkgetinu pozorována snížená exprese JNK (*c-Jun N-terminální kinasa*), kaspas, COX-2 a NF- κ B p65. U myši pak aplikace ginkgolidu A vedla ke snížení množství COX-2, iNOS a fosforylované formy p65. Ginkgolid A navíc ani ve vysoké koncentraci nevykazoval toxicitu pro hepatocyty (Jeong *et al.* 2017).

1.12.2. Ginkgolid B

Ginkgolid B (obr. 26) patří mezi isoprenoidy, přesněji diterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{20}H_{24}O_{10}$.



Obrázek 26: Molekulární struktura ginkgolidu B

Ginkgolid B významně inhibuje tvorbu a růst cyst. Na úrovni buněčných linií (MDCK buňky, u nichž byla tvorba cyst vyvolána forskolinem) a u myších embryonálních ledvinných buněk bylo zjištěno, že ginkgolid B nevyvolává apoptózu, nepůsobí cytotoxicky ani antiproliferativně a neovlivňuje aktivitu chloridového transportéru CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Překvapivě bylo zjištěno, že ačkoliv ginkgolid B nevykazoval za běžných podmínek antiproliferativní účinky, tak byl schopen inhibovat forskolinem vyvolanou proliferaci MDCK buněčné linie. Výsledky pokusů na myším modelu autozomálně dominantního polycystického onemocnění ledvin potvrdily, že ginkgolid B je schopen inhibovat tvorbu cyst *in vivo* (Zhou H. *et al.* 2012).

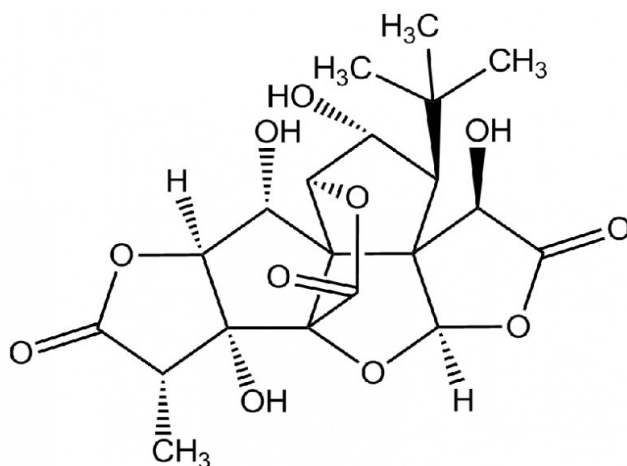
Pomocí další studie bylo zjištěno, že ginkgolid B je schopen zmírnit následky míšního poranění. Je známo, že po poranění míchy dochází k okamžité aktivaci signální dráhy JAK/STAT. Za normálních fyziologických podmínek se transkripční faktor STAT1 vyskytuje v defosforylované formě. U myšího modelu, který simuloval poranění míchy, bylo zjištěno, že okamžitě po poranění dochází k fosforylaci STAT1, což vede k aktivaci procesů vedoucích k buněčné nekróze a k následnému snížení motorických funkcí. Po podání ginkgolidu B došlo k významnému snížení hladiny fosforylovaného STAT1. Byla pozorována i menší jaderná kondenzace a nekróza buněk a objevily se i počátky částečného obnovení motorických funkcí (Zheng, J. L. *et al.* 2016).

Neuroprotektivní vliv ginkgolidu B byl také prokázán na úrovni lidských buněčných linií (buňky neuroblastomu IMR-32 a SH-SY5Y), které byly vystaveny toxickému působení amyloidu β . V případě aplikace ginkgolidu B bylo u těchto buněk pozorováno menší množství reaktivních forem kyslíku a dusíku (ROS/RNS), vyšší aktivita mitochondriálních komplexů I a IV a vyšší exprese apurinní/apyrimidinní endonukleasy (APE1) než u kontrolní, ginkgolidem B neovlivněné skupiny buněk. APE1 je multifunkční enzym, který je schopen opravit DNA, redukovat oxidační stres a podporovat tak přežívání neuronů (Kaur *et al.* 2015).

Účinky ginkgolidu B byly zkoumány také u potkanů, u kterých byl diabetes mellitus vyvolán působením streptozotocinu. Bylo zjištěno, že podávání ginkgolidu B zmírňuje u pokusných zvířat progresivní endoteliální a vaskulární dysfunkci. Ochranný účinek ginkgolidu B může souviset s jeho schopností inhibovat oxidační stres a ovlivňovat tvorbu NO a sulfanu (H_2S) (Wang, G.-G. *et al.* 2015).

1.12.3. Ginkgolid C

Ginkgolid C (obr. 27) patří mezi isoprenoidy, přesněji diterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{20}H_{24}O_{11}$.



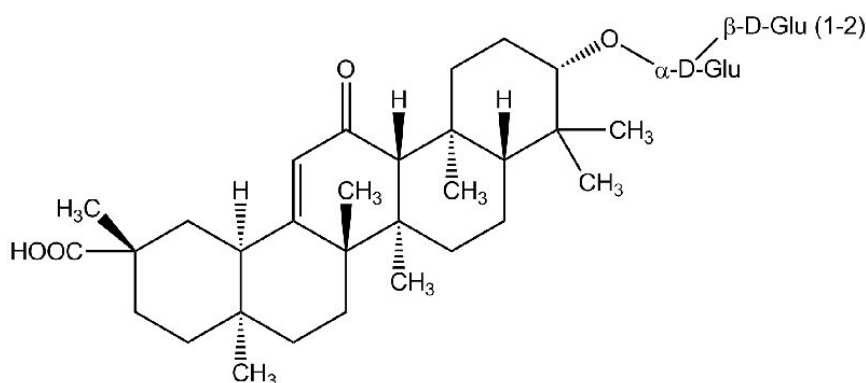
Obrázek 27: Molekulární struktura ginkgolidu C

Ginkgolid C výrazně inhibuje transkripční faktory a enzymy spojené s adipogenezí a podporuje aktivitu Sirt1/AMPK signální dráhy, což vede ke zvýšení lipolýzy v diferenciovaných adipocytech. U 3T3-L1 buněčné linie, u níž byla diferenciacce buněk

vyvolána působením inzulínu, bylo zjištěno, že ginkgolid C zvyšuje expresi sirtuinu 1 (Sirt1), což je NAD-dependentní deacetylasa, která inhibuje diferenciaci adipocytů. Dále bylo zjištěno, že ginkgolid C podporuje fosforylaci AMPK a acetyl-CoA-karboxylasy a snižuje tak tvorbu mastných kyselin. Ginkgolid C by tak mohl být využit při léčbě metabolického syndromu a inzulínové rezistence (Liou *et al.* 2015).

1.13. Glycyrrhizin

Glycyrrhizin (obr. 28) patří mezi triterpenové saponiny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{42}H_{62}O_{16}$.



Obrázek 28: Molekulární struktura glycyrrhizinu

Glycyrrhizin působí na komplikace metabolického syndromu - inzulínovou rezistenci, hyperglykémii, dyslipidémii a oxidační stres. Metabolický syndrom byl u potkanů vyvolán pomocí diety bohaté na fruktózu. Po intraperitoneálním podání glycyrrhizinu bylo u pokusných zvířat pozorováno zvýšení citlivosti na inzulín, snížení celkového cholesterolu, triacylglycerolů, LDL-cholesterolu, VLDL (lipoprotein o velmi nízké hustotě)-cholesterolu, zvýšení hladiny HDL-cholesterolu a snížení váhy. U zvířat, kterým byl aplikován glycyrrhizin, byla dále zjištěna významně vyšší aktivita superoxiddismutasy a katalasy než u kontrolní skupiny. Hladina glykovaného hemoglobinu byla také snížena. Analýza provedená pomocí Western blotu ukázala, že glycyrrhizin v kosterním svalstvu diabetických myši zvyšuje expresi GLUT4 a PPAR γ na úrovni proteinu. Zvýšením exprese PPAR γ a GLUT4 tak dochází ke zlepšení β -oxidace a metabolismu glukózy (Sil *et al.* 2013).

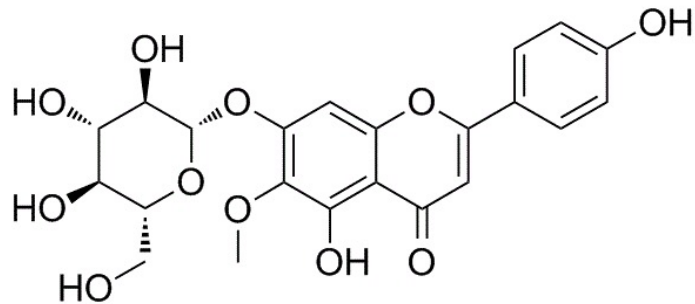
Glycyrrhizin vykazoval protizánětlivé účinky u potkanů s traumatickou pankreatitidou. U pokusných zvířat glycyrrhizin snižoval nejen množství TNF- α a IL-6, ale i expresi HMGB1 (High mobility group box 1) v pankreatu. HMGB1 je nehistonový chromosomální protein, který stabilizuje struktury nukleosomu, reguluje genovou transkripci a hraje důležitou roli u různých onemocnění jako je trauma, popáleniny, sepse, transplantace a rakovina. HMGB1 na rozdíl od prozánětlivých cytokinů patří mezi pozdní mediátory zánětu, váže se na receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE, receptor for advanced glycosylation end product), TLR-2 a 4 (Toll-like receptor 2 a 4) a podporuje tak zánětlivou reakci. Zvýšená exprese HMGB1 byla zaznamenána také u mnoha akutních i chronických nemocí včetně závažné akutní pankreatitidy (Xiang *et al.* 2014).

Glycyrrhizin má kromě protizánětlivého účinku i účinek antioxidační a antifibrotický. Ochranný účinek glycyrrhizinu na játra byl zkoumán u potkanů, u kterých byla fibróza vyvolána pomocí thioacetamidu. Glycyrrhizin u pokusných zvířat snižoval ukládání kolagenu a vedl ke zmenšení fibrotických oblastí. Glycyrrhizin také působil proti oxidačnímu stresu, snižoval množství prozánětlivých a fibrogenních cytokinů a inhiboval expresi NF- κ B (Abo El-Magd *et al.* 2015).

V další studii byl zkoumán také protizánětlivý a antinociceptivní účinek glycyrrhizinu u myší. Účinky glycyrrhizinu byly hodnoceny použitím různých farmakologických testů. Výsledky tří testů (edém ucha vyvolaný xylenem, edém končetiny vyvolaný karagenem a vaskulární permeabilita vyvolaná kyselinou octovou) potvrdily, že glycyrrhizin má protizánětlivé účinky. Glycyrrhizin dále významně snižoval podráždění nociceptorů způsobené kyselinou octovou a formalinem. Bylo zjištěno, že glycyrrhizin inhibuje expresi TNF- α , IL-6, iNOS na úrovni mRNA a expresi COX-2 na úrovni proteinu (Wang, H.-L. *et al.* 2015).

1.14. Homoplantaginin

Homoplantaginin (obr. 29) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{22}H_{22}O_{11}$.



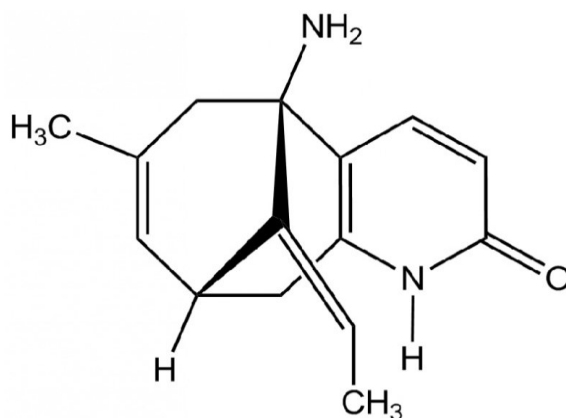
Obrázek 29: Molekulární struktura homoplantagininu

Výsledky *in vitro* a *in vivo* studií ukazují, že homoplantaginin má antioxidační schopnosti. V *in vitro* studii homoplantaginin chránil lidské hepatocyty před poškozením peroxidem vodíku. V *in vivo* studii homoplantaginin chránil myši před poškozením jater způsobeným zánětem indukovaným pomocí LPS (Qu *et al.* 2009).

Podle další studie může homoplantaginin pomoci při prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob spojených s inzulinovou rezistencí a diabetem. Podle výsledků tohoto výzkumu může podávání homoplantagininu vést ke zlepšení endoteliální dysfunkce spojené s inzulinovou rezistencí. Tato schopnost homoplantagininu byla sledována u lidských endotelových buněk pupečnickové žíly (HUVEC) u nichž byla inzulinová rezistence vyvolaná působením kyseliny palmitové. Aplikace homoplantagininu vedla u těchto buněk potlačením zánětu a k ovlivnění signalizace zprostředkovanou dráhou IKK β /IRS-1/pAkt/peNOS (Wu *et al.* 2012).

1.15. *Huperzin A*

Huperzin A (obr. 30) je lykodinový alkaloid. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{18}N_2O$.



Obrázek 30: Molekulární struktura huperzinu A

U huperzinu A (HupA) byl zjištěn pozitivní účinek na neurogenezi. V *in vitro* testu huperzin A signifikantně zvyšoval proliferaci kultury hipokampálních neuronálních kmenových buněk (NSCs). V *in vivo* testu u dospělé myši zvyšoval huperzin A množství nově vytvořených buněk v subgranulární zóně hipokampu. Podrobnější studium naznačuje, že HupA zlepšuje proliferaci neuronálních kmenových buněk mechanismem, který zahrnuje aktivaci signální dráhy MAPK/ERK. Některé současné studie dokazují, že neurogeneze probíhá u lidí i v dospělosti a to konkrétně v subgranulární zóně hipokampu a v subventrikulární zóně na bočních částech postranních komor předního mozku. Na základě těchto poznatků by HupA mohl být využit při prevenci a léčbě některých neurologických poruch (Ma, T. *et al.* 2013).

Huperzin A je selektivní a reverzibilní inhibitor AChE. Inhibice je nekompetitivní nebo smíšená. HupA se váže na periferní anionické místo AChE pomocí hydrofobních interakcí. HupA snadno prochází hematoencefalickou bariérou, má lepší biologickou dostupnost při orální aplikaci a delší dobu působení, než jiná léčiva používaná k léčbě Alzheimerovy choroby (Martin *et al.* 2011, Pohanka 2014).

HupA, selektivní inhibitor acetylcholinesterasy, nepůsobí výlučně jen na rovnováhu acetylcholinu. HupA také ovlivňoval sekreci proteinu S100B v kultuře potkaních primárních astrocytů (Wistar rat primary astrocyte culture). S100B je vápník-vázající

protein, který je produkován a uvolňován astrocyty v centrálním nervovém systému. Extracelulární protein S100B slouží jako marker pro poškození mozku, včetně poškození způsobeného Alzheimerovou chorobou. Bylo popsáno, že S100B může ovlivňovat syntézu β -amyloidu a jeho uvolňování je ovlivňováno řadou antipsychotik a léčiv proti depresi. Tato skutečnost by mohla přispět ke zlepšení kognitivního deficitu u pacientů s Alzheimerovou chorobou, u níž dochází k cholinergní dysfunkci (Lunardi *et al.* 2013).

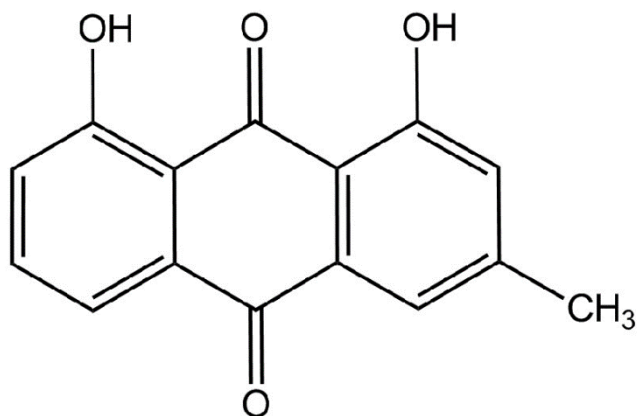
Další studie sledovala, zda HupA dokáže ochránit NSCs před apoptózou vyvolanou působením amyloidu- β . U společné kultury NSCs a mikroglíí bylo zjištěno, že HupA je schopen inhibovat apoptózu omezením zánětlivé odpovědi mikroglíí vyvolanou amyloidem- β . Úroveň apoptózy nervových kmenových buněk byla nižší v přítomnosti HupA. Mechanismus působení HupA pravděpodobně souvisí se snížením sekrece cytokinů a chemokinů mikroglíemi, což má za následek méně závažnou zánětlivou reakci, příznivější mikroprostředí pro nervové buňky a v důsledku i zvýšení jejich přežívání (Zhu *et al.* 2015).

HupA má také prospěšný účinek na hladinu glukózy v krvi, učení, paměť a nervové poškození. U myši s diabetem vyvolaným pomocí streptozotocinu bylo zjištěno, že neuroprotektivní účinek HupA může souviset se zvýšením exprese neurotrofního faktoru BDNF, snížením oxidačního stresu, inhibicí signální dráhy NF- κ B a inhibicí aktivity kaspasy-3. Tyto výsledky ukazují potenciál HupA jako léku k léčbě běžných antihyperglykemických stavů, ale také k léčbě kognitivního deficitu spojeného s diabetem (Mao *et al.* 2014).

Výsledky další studie naznačují možnou roli HupA v léčbě epileptických záchvatů. U potkanů, u kterých byly epileptické záchvaty vyvolány působením pentylentetrazolu, bylo zjištěno, že antikonvulzivní aktivita HupA pravděpodobně souvisí s jeho působením na přenos GABA. Studie ovšem zahrnuje pouze krátkodobé účinky HupA. Pro zhodnocení dlouhodobých léčebných účinků bude potřeba provést v budoucnu další experimenty (Gersner *et al.* 2015).

1.16. Chrysofanol

Chrysofanol (obr. 31) patří mezi antrachinonové deriváty. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{10}O_4$.



Obrázek 31: Molekulární struktura chrysofanolu

Chrysofanol vykazuje protizánětlivé účinky. U myši, u kterých byla podáváním dextransulfátu vyvolána ulcerózní kolitida, vedlo podávání chrysofanolu k významnému zlepšení klinických příznaků. Následně u myších peritoneálních makrofágů stimulovaných pomocí LPS bylo zjištěno, že chrysofanol má protizánětlivý účinek, který je zprostředkován potlačením aktivace NF- κ B a kaspasy-1. Protizánětlivý účinek chrysofanolu spočívá v inhibici produkce prozánětlivých cytokinů (TNF- α a IL-6), snížení exprese COX-2 a iNOS (Kim *et al.* 2010).

U myši v neonatálním stádiu, které byly vystaveny působení olova, bylo zjištěno, že chrysofanol zlepšuje učení a paměťové schopnosti a chrání proti olovem způsobenému poškození hipokampu. Obsah olova v krvi a tkáni byl u těchto myši také významně redukován. Chrysofanol může mít významný terapeutický potenciál v prevenci a léčbě neurotoxicity vyvolané olovem (Zhang, Ji *et al.* 2014).

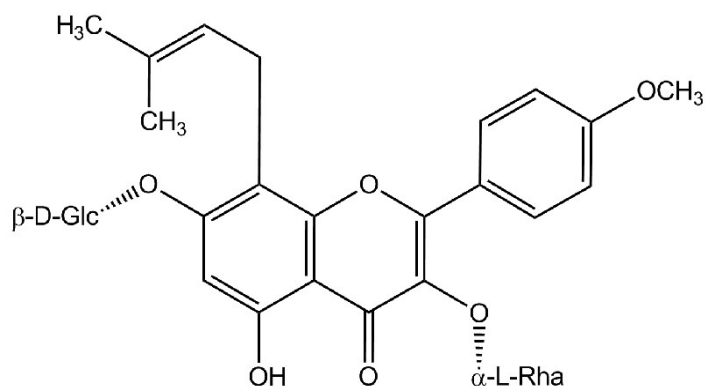
Výsledek další studie naznačuje, že chrysofanol může mít terapeutickou hodnotu pro léčbu retinitis pigmentosa a dalších retinopatií. U myši, u kterých byla retinitis pigmentosa vyvolána působením *N*-methyl-*N*-nitrosomočoviny, ochránila aplikace chrysofanolu fotoreceptory před apoptózou. Chrysofanol inhiboval expresi s apoptózou spojených proteinů – PARP (poly (ADP-ribose) polymerase), Bax a kaspasy-3, vykazoval neuroprotektivní účinek a snižoval reaktivní gliózu. V následujících *in vitro*

studii u myších mikroglíí (BV2 mouse microglia cell line) stimulovaných pomocí LPS, chrysofanol snižoval expresi iNOS a COX-2 a inhiboval matrixovou metaloproteinasu 9, jejíž aktivita bývá u retinopatií zvýšená (Lin *et al.* 2017).

V další studii bylo ale také zjištěno, že chrysofanol může způsobovat nekrotickou buněčnou smrt. Chrysofanol u lidské jaterní nádorové buněčné linie (J5) stimuloval produkci ROS, poškození DNA, mitochondriální dysfunkci, ztrátu ATP a podporoval aktivitu laktátdehydrogenasy (LDH), což mělo za následek buněčnou nekrózu (Lu *et al.* 2010).

1.17. Ikarin

Ikarin (obr. 32) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{33}H_{40}O_{15}$.



Obrázek 32: Molekulární struktura ikarinu

Ikarin chrání před osteoporózou související s užíváním glukokortikoidů. U myší, u kterých byla osteoporóza vyvolaná pomocí dexamethasonu, dokázal ikarin zabránit glukokortikoidy způsobenému úbytku kostní hmoty a měl pozitivní vliv na rovnováhu vápníku. Výsledky ukázaly, že ikarin má dvojí úlohu – zlepšuje tvorbu kosti a inhibuje jejich resorpci (Zhang *et al.* 2015).

Ikarin také snižuje degradaci chrupavky a zabraňuje destrukci kloubů u revmatoidní artritidy. V *in vivo* modelu, u králíků, u kterých byla chronická artritida vyvolaná podáváním antigenu (antigen-induced arthritis), snižovala aplikace ikarinu poškození chrupavek. Ikarin snižuje úbytek kostní hmoty tím, že reguluje poměr RANKL/OPG, kdy inhibuje expresi RANKL a stimuluje produkci OPG (osteoprotegerin). Je známo, že

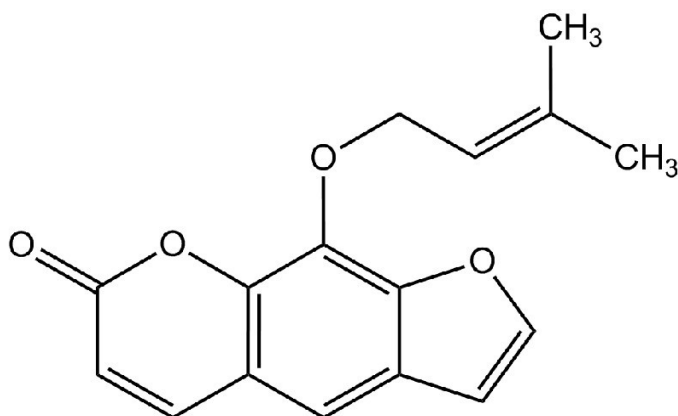
nerovnováha mezi RANKL a OPG je spojena s patologickými projevy artritidy a osteoporózy (Chao Wei *et al.* 2016).

Ikarin projevuje silnou neuroprotektivní funkci a má potenciál k léčbě neurologických onemocnění jako je Alzheimerova choroba. Ikarin snižuje toxicitu vyvolanou homocysteinem. Hyperhomocysteinémie je rizikový faktor pro cévní onemocnění. Vysoká hladina homocysteinu může vést také k neurologickým onemocněním, včetně Alzheimerovy choroby. U kultury primárních embryonálních potkaních kortikálních neuronů bylo zjištěno, že homocystein podporuje fosforylaci proteinu Tau zvýšením exprese ERK. Další experimenty zjistily, že homocystein snižuje expresi BDNF, faktoru významného pro funkci neuronů, a také genu ADAM9 (A Disintegrin and Metalloprotease domain 9), který kóduje α -sekretasu s protektivním vlivem u Alzheimerovy choroby. Aplikace ikarinu dokázala v této studii předejít negativnímu působení homocysteinu. Ikarin významně snižoval fosforylaci proteinu Tau i expresi ERK a naopak zvyšoval expresi ADAM9 (Li, X.-A. *et al.* 2016).

Ikarin vykazuje účinek podobný antidepresivům. U potkanů se stavem podobným depresi, který byl vyvolán podáváním kortikosteronu, vedla aplikace ikarinu ke zlepšení. Studie předpokládá, že účinek ikarinu je pravděpodobně zprostředkován zvýšením exprese BDNF v hipokampu (Gong *et al.* 2016).

1.18. *Imperatorin*

Imperatorin (obr. 33) patří mezi furanokumariny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{16}H_{14}O_4$.



Obrázek 33: Molekulární struktura imperatorinu

Imperatorin má antibakteriální účinky, které lze přisoudit jeho kumarinovému kruhu. V pokusech vykazoval aktivitu jak vůči grampozitivním bakteriím (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus mutans* a *S. viridans*), tak i gramnegativním bakteriím (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*). Naopak žádná aktivita nebyla zjištěna vůči *Candidě albicans*, *C. tropicalis* a *C. glabra*. Předpokládá se, že imperatorin inhibuje u bakterií syntézu nukleových kyselin. Isoprenová skupina zvyšuje lipofilitu molekuly a usnadňuje průchod imperatorinu přes bakteriální buněčnou stěnu (Widelski *et al.* 2009).

Samci myši byli testováni pomocí vyvýšeného křížového bludiště, což je test, který je používán pro testování anxiolytik. Účinek imperatorinu byl v tomto testu srovnatelný s účinkem diazepamu. Autoři studie předpokládají, že anxiolytické účinky imperatorinu mohou být spojeny s jeho vlivem na metabolismus GABA. Tuto skutečnost podporují i dřívější studie, které prokázaly, že imperatorin ireverzibilně inhibuje GABA-transaminasu a zvyšuje tak množství GABA v mozku (Budzynska *et al.* 2012).

Pozitivní vliv imperatorinu na paměť byl potvrzen u myši. Myši, kterým byl v potravě podáván imperatorin nebo extrakt s obsahem imperatorinu, vykazovaly lepší výsledky v testu pasivního vyhýbání (Sigurdsson *et al.* 2013).

V další studii byl zkoumán vliv imperatorinu na skopolaminem vyvolané poškození kognitivních funkcí a oxidační stres v mozku myších samců. Skopolamin působí jako antagonist muskarinového acetylcholinového receptoru (mAChR), vyvolává příznaky charakteristické pro neurodegenerativní onemocnění a je proto používán k vytvoření modelu Alzheimerovy choroby. Podávání imperatorinu pokusným zvířatům zabránilo poklesu kognitivních funkcí. Byla také pozorována vyšší aktivita antioxidantních enzymů (superoxiddismutasy, glutathionperoxidasy a glutathionreduktasy) a nižší koncentrace malondialdehydu (indikátoru peroxidace lipidů) než u kontrolní skupiny, které imperatorin podáván nebyl (Budzynska *et al.* 2015).

Neuroprotektivní účinky imperatorinu byly zjištěny i v další studii, kde imperatorin inhiboval apoptózu granulárních buněk izolovaných z mozečků potkanů vyvolanou působením perfluorhexan-1-sulfonové kyseliny. Perfluorhexan-1-sulfonová kyselina je využívána v průmyslu (např. při výrobě kobereců a tkanin, je součástí barev). Jedná se o

velmi stabilní sloučeninu s neurotoxickými účinky, která se hromadí v životním prostředí a v živých organismech včetně člověka (Lee, E. *et al.* 2016).

Imperatorin je také středně silným inhibitorem butyrylcholinesterasy (IC_{50} 14,4 μ M) a slabým inhibitorem acetylcholinesterasy (IC_{50} 156 μ M) (Wszelaki *et al.* 2011).

V další studii bylo zjištěno, že imperatorin zprostředkovává uvolňování glutamátu. Studium nervových zakončení získaných z hypothalamu potkanů ukázalo, že imperatorin usnadňuje uvolňování glutamátu tím, že zvyšuje influx vápenatých iontů do presynaptického prostoru. Tato studie dále ukázala, že imperatorin zvyšuje aktivitu Ca^{2+} /kalmodulin-dependentní kinasy II (CAMKII) a fosforylaci synapsinu I, zvyšuje tak dostupnost synaptických vezikulů a jejich exocytózu. Autoři studie dávají schopnost imperatorinu uvolňovat glutamát do souvislosti s vhodnou strategií pro léčbu sexuální dysfunkce, zejména impotence. U volně pohybujících se potkanů, kterým byl do hypothalamu injekčně aplikován agonista glutamátového receptoru, byla totiž zjištěna erekce a naopak aplikace antagonistů dokázala této erekci zabránit (Lin *et al.* 2010).

Imperatorin vykazuje také myorelaxační účinky. U hladkého svalstva cév brání průchodu vápenatých iontů napětím řízenými vápenatými kanály a působí jako antagonist vápenatých iontů. Na řezech tenkého střeva získaných z potkanů bylo zjištěno, že imperatorin i v tenkém střevě působí myorelaxačně a jeho účinek je spojený s průchodem vápenatých iontů (Mendel *et al.* 2015).

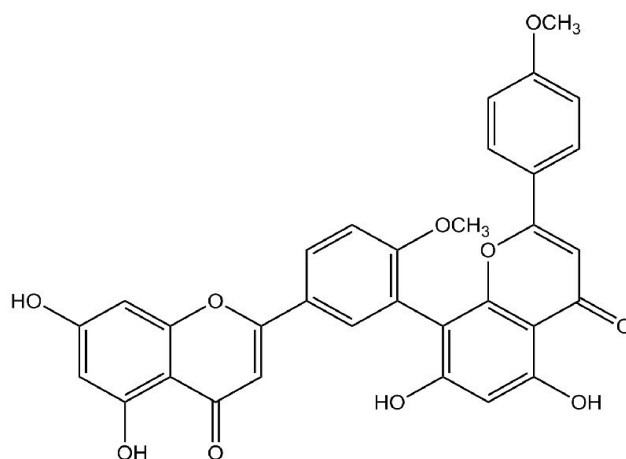
U buněčné linie myších makrofágů RAW 264.7 byl zkoumán protizánětlivý účinek imperatorinu. Je známo, že pokud jsou makrofágy stimulovány pomocí LPS, dochází u nich k aktivaci NF- κ B a signální dráhy MAPK a ke zvýšené tvorbě prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNF- α . Výsledky studie ukázaly, že imperatorin snižuje tvorbu TNF- α , IL-1 β a IL-6, ale nemá vliv na produkci interleukinu-10 (IL-10), což je cytokin, který má protizánětlivé účinky. Pomocí Western blotu bylo prokázáno, že imperatorin inhibuje fosforylaci p38 a JNK a brání tak aktivaci signální dráhy MAPK. Imperatorin také inhibuje fosforylaci a degradaci I κ B α a brání tak translokaci NF- κ B do jádra. Tyto poznatky tak doplňují výsledky dalších studií, v nichž bylo zjištěno, že imperatorin inhibuje pomocí LPS indukovanou tvorbu PGE₂, expresi COX-2 a mikrosomální prostaglandin-E-synthasy (Guo *et al.* 2012).

Protinádorové účinky imperatorinu byly zkoumány na úrovni lidských buněčných linií (HCT116, HeLa a Hep3B). Experimenty ukázaly, že imperatorin brání aktivaci transkripčního faktoru indukovaného hypoxií HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), což je faktor, který se významně uplatňuje při angiogenezi a růstu nádoru. Analýza pomocí průtokové cytometrie dále ukázala, že imperatorin vyvolává zastavení buněčného cyklu v fázi G1. Výsledky studie byly potvrzeny také pomocí xenoimplantátu u myši, kterým byly transplantovány buňky nádorové linie tlustého střeva HCT116 (Mi *et al.* 2017).

Imperatorin je také substrát a silný inhibitor P-gp. Pokusy na úrovni MDCK-MDR1 buněčné linie prokázaly, že imperatorin aktivuje ATP-asovou aktivitu P-gp. Imperatorin u těchto buněk zvyšoval akumulaci rhodaminu 123 a snižoval membránovou fluiditu. Pomocí Western blotu a qRT-PCR bylo zjištěno, že imperatorin snižuje expresi P-gp. Jelikož je P-gp velmi často vysoce exprimován u nádorových buněk, mohl by imperatorin pomoci snížit vylučování léčiv zprostředkované P-gp a pomoci překonat mnohočetnou lékovou rezistenci (Liao *et al.* 2016).

1.19. *Isoginkgetin*

Isoginkgetin (obr. 34) patří mezi flavonoidy, přesněji biflavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{32}H_{22}O_{10}$.



Obrázek 34: Molekulární struktura isoginkgetinu

Na úrovni buněčných linií (human fibrosarcoma cell line HT1080) bylo zjištěno, že isoginkgetin působí proti invazivitě nádoru. Experimenty prokázaly, že isoginkgetin

snižuje aktivitu i expresi matrixové metaloproteinasy (MMP-9). Tato MMP-9 se podílí na šíření nádoru a na procesu angiogeneze. Angiogeneze hraje důležitou roli v růstu nádoru a vzniku metastáz, a proto její inhibice může být slibnou strategií pro léčbu malignit. Isoginkgetin zároveň zvyšuje expresi TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1), což je inhibitor MMP-9. Isoginkgetin v dalších pokusech inhiboval aktivitu proteinkinasy B a NF- κ B. Lze tedy předpokládat, že isoginkgetin ovlivňuje MMP-9 prostřednictvím signální dráhy RAS/PI3K/Akt/NF- κ B, která je spojována s invazivitou nádoru (Yoon *et al.* 2006).

Isoginkgetin byl také identifikován jako sloučenina schopná zvyšovat tvorbu adiponektinu, hormonu produkovaného adipocyty. Adiponektin působí proti rozvoji diabetu a jeho koncentrace v krvi je nižší u pacientů trpících diabetem druhého typu a u obézních jedinců. Na úrovni buněčných linií (myší adipocyty 3T3-L1 a lidské adipocyty LiSa) bylo zjištěno, že isoginkgetin je schopen stimulovat sekreci adiponektinu stejně účinně jako rosiglitazon, ale na rozdíl od rosiglitazonu velmi málo zvyšuje adipogenezi. Bylo dále zjištěno, že isoginkgetin oproti rosiglitazonu nepůsobí přes PPAR γ , a že obě sloučeniny působí v adipocytech na kinasu AMPK (Liu *et al.* 2007).

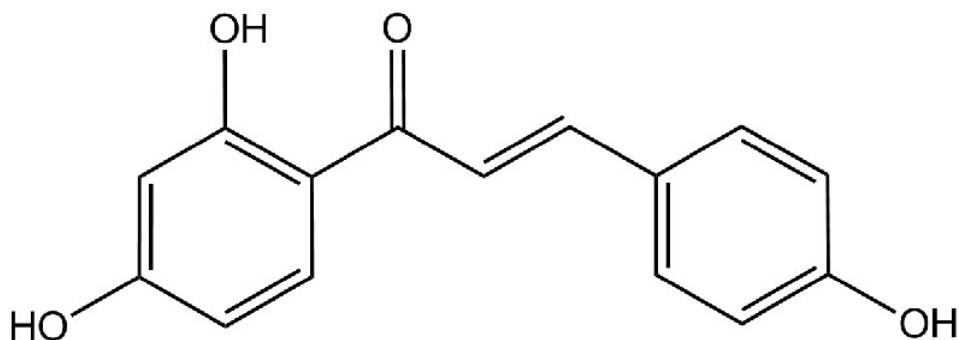
Pátrání po sloučeninách (high throughput screening), které inhibují sestřih prekurzorové mRNA, odhalilo isoginkgetin jako inhibitor spliceosomu. Na úrovni buněčných linií bylo zjištěno, že isoginkgetin brání navázání U4/U5/U6-tri-snRNP (U4/U5/U6 tri-small nuclear ribonucleoprotein) (O'Brien *et al.* 2008).

Isoginkgetin, stejně jako další inhibitory sestřihu prekurzorové mRNA (Spliceostatin A, Pladienolid a GEX1A), vykazuje protinádorovou aktivitu. Abnormality v posttranskripčních procesech, zejména v sestřihu prekurzorové mRNA, mohou vést k celé řadě patologických stavů a jsou často pozorovány v nádorových buňkách. Uvedené sloučeniny tak mohou být využity při dalším výzkumu protinádorových léčiv (Kaida *et al.* 2012).

Na úrovni buněčné linie (PC-12) bylo dále zjištěno, že isoginkgetin vykazuje silný cytoprotektivní účinek proti amyloidu β 42. Amyloid β 42 je jedna ze dvou hlavních izoform amyloidu, které se hromadí při Alzheimerově chorobě a vykazuje vyšší cytotoxicitu než další nejvíce zastoupená izoforma amyloid β 40 (Sasaki *et al.* 2015).

1.20. *Isoliquiritigenin*

Isoliquiritigenin (obr. 35) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{12}O_4$.



Obrázek 35: Molekulární struktura isoliquiritigeninu

U isoliquiritigeninu (ISL) byl účinek na celou řadu nádorových buněčných linií. Bylo zjištěno, že ISL je schopen inhibovat růst nádorových buněk prostaty (Kanazawa *et al.* 2003) a indukovat zástavu buněčného cyklu a apoptózu u nádorových plicních buněk (Hsu *et al.* 2004). ISL byl také účinný u prsní nádorové buněčné linie (Maggiolini *et al.* 2002) a u buněk promyleoidní buněčné linie HL-60 podporoval diferenciaci (Li *et al.* 2009).

U ISL byla dále zjištěna aktivita vůči pěti buněčným liniím reprezentujícím akutní lymfoblastickou leukémií T-ALL (Jurkat, J-Jhan, J16, HUT78 a Karpas 45). Při pokusech nebyla prokázána zkřížená rezistence mezi ISL a DOX nebo methotrexátem (MTX). Studium genomického a transkriptomického profilu ukázalo na různé molekulární mechanismy působení ISL ve srovnání s DOX a MTX, kdy u ISL byl zjištěn vliv na kinasy efrinového receptoru. (Youns *et al.* 2010).

ISL působí také jako silný inhibitor VEGFR-2, což je receptor pro angiogenní faktor VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), který je uvolňovaný nádorovými buňkami a podporuje jejich proliferaci a migraci, a může být použit jako látka k inhibici angiogeneze v terapii rakoviny prsu (Wang, Z. *et al.* 2013).

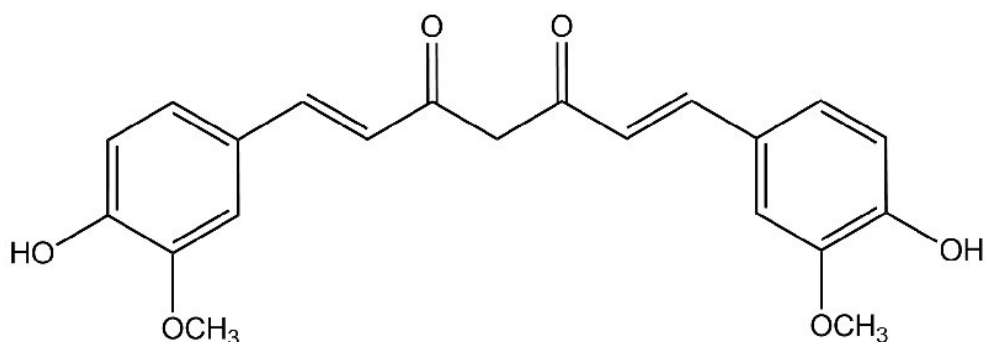
ISL byl identifikován jako silný inhibitor angiogeneze a neovaskularizace rohovky v *in vivo* u myšního modelu. *In vitro* bylo zjištěno, že ISL inhibuje proliferaci, migraci a tubulogenezi endotelových buněk. Nicméně podrobný antiangiogenní mechanismus není stále objasněn (Wenxiao *et al.* 2014).

ISL umí potlačit zánět tukové tkáně způsobem závislým i nezávislým na inflammasomu a zmírnit fibrózu tukové tkáně což bylo zjištěno *in vitro* (společnou kultivací makrofágů s adipocyty) i *in vivo*, kdy podávání ISL myším krmeným stravou s vysokým obsahem tuků vedlo ke snížení fibrózy v tukové tkáni (Watanabe *et al.* 2016).

Výsledky další studie ukazují, že ISL má schopnost inhibovat růst myších sekundárních (antrálních) folikulů *in vitro* a narušovat u nich produkci estradiolu a jeho prekurzorů testosteronu a progesteronu. Data také ukazují, že ISL ovlivňuje expresi CYP17A1, CYP19A1 a HSD17B1 na úrovni mRNA. Tato studie dle očekávání prokázala, že nižší dávky ISL (0,6 a 6 μM), které jsou předpokládány při běžné konzumaci lékořice, ovlivňují růst folikulů a produkci hormonů méně než dávky vysoké (36 a 100 μM ISL). Případným problémem by mohlo tedy být hromadění v organismu při nadměrné příjmu ISL, např. v potravních doplňcích (Mahalingam *et al.* 2016).

1.21. Kurkumin

Kurkumin (obr. 36) je přírodní polyfenolická sloučenina. Sloučenina má molekulový vzorec $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$.



Obrázek 36: Molekulární struktura kurkuminu

Kurkumin vykazuje antidiabetický účinek (Jacob *et al.* 2007, Aggarwal *et al.* 2009, Kim *et al.* 2009), a proto byl použit ve dvojité slepé studii u prediabetické populace. U skupiny, u které byl podáván kurkumin, nedošlo u žádného jedince k rozvoji diabetu mellitu 2. typu, zatímco u 16,4 % jedinců z placebo skupiny se tento typ diabetu rozvinul. Podávání kurkuminu v kapslích po dobu devíti měsíců vedlo ke zlepšení funkce β -buněk, což bylo prokázáno pomocí homeostatického modelu HOMA- β (homeostasis model assessment, model kvantitativně charakterizující funkci β -buněk) a ke snížení hladiny C-peptidu. Poměr proinzulin/inzulin nebyl významně ovlivněn, ale i přesto kurkumin tento poměr snížil. Kurkumin také vedl ke snížení inzulinové rezistence (prokázáno pomocí homeostatického modelu inzulinové rezistence - HOMA-IR). Tyto výsledky naznačují, že kurkumin brání rozvoji diabetu mellitu druhého typu a snižuje inzulinovou rezistenci tím, že pomáhá udržovat zdravou funkci β -buněk. Podávání kurkuminu dále vedlo k významnému zvýšení hladiny adiponektinu. Kurkumin vykazoval také protizánětlivé účinky. Při jeho podávání bylo zjištěno snížení prozánětlivých cytokinů TNF- α , leptinu a rezistinu. Lze předpokládat, že tato jeho protizánětlivá aktivita může také hrát roli v jeho antidiabetickém působení (Chuengsamarn *et al.* 2012).

Kurkumin vykazuje protizánětlivý a antioxidační účinek a mohl by mít využití při léčbě různých onemocnění včetně neurodegenerativních chorob. U myši s mutací v amyloidovém prekurzorovém proteinu, kterým byl do stravy přidán kurkumin, bylo zjištěno významně nižší množství jak rozpustné, tak i nerozpustné formy $A\beta$ plaků. Předpokládá se, že jednou z možných cest, kterou kurkumin snižuje produkci $A\beta$ plaků je jeho působení na enzym GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta). Inhibice GSK-3 β způsobená kurkuminem má tak pravděpodobně za následek snížení aktivity presenilinu-1 a γ -sekretasy. Další možností, jak kurkumin ovlivňuje tvorbu $A\beta$ plaků je jeho působení na makrofágy. Předpokládá se, že makrofágy hrají roli ve vrozené schopnosti těla snižovat množství $A\beta$ plaků pomocí fagocytózy. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla prokázána nižší účinnost makrofágů při odstraňování $A\beta$ než u zdravých jedinců. *In vitro*, u makrofágové buněčné linie bylo zjištěno, že kurkumin podporuje vychytávání $A\beta$ a jejich intracelulární fagocytózu. Na úrovni buněčných linií bylo dále zjištěno, že kurkumin je schopen interagovat s některými prozánětlivými cytokiny a také vychytávat volné radikály. Antioxidační účinky kurkuminu byly potvrzeny i u myši, kdy u zvířat, kterým byl podán kurkumin, byla pozorována nižší aktivita superoxiddismutasy (Yao a Xue 2014).

Bylo prokázáno, že kurkumin vykazuje protinádorový účinek působením na signální dráhy u různých typů rakoviny (hepatické, kolorektální, pankreatické, prsu, plic, vaječnicků a prostaty).

U buněčné linie rakoviny jater (HA22T/VGH) kurkumin vykazoval synergický účinek v kombinaci s cisplatinou a aditivní účinek v kombinaci s doxorubicinem (Notarbartolo *et al.* 2005).

U buněčných linií rakoviny vaječnicku (SKOV3ip1, HeyA8, HeyA8-MDR) kurkumin inhiboval aktivaci NF- κ B, což je faktor, který je u nádorových buněk spojen s proliferací, protiapoptickým působením a angiogenezí. Některé studie ukazují, že NF- κ B také reguluje expresi dalších faktorů podílejících se na růstu nádoru a angiogenezi (např. IL-8, VEGF a COX-2). Inhibice NF- κ B byla prokázána i *in vivo* u myši s xenoimplantátem (HeyA8-MDR) (Lin *et al.* 2007).

Působení kurkuminu na transkripční faktor NF- κ B bylo potvrzeno i u myši, kterým byla transplantována buněčné linie rakoviny prsu (MDA-MB-231). Kurkumin inhiboval fosforylaci I κ B, bránil tak translokaci NF- κ B do jádra. Kurkumin tak snižoval expresi CXCL1 a CXCL2, což jsou prozánětlivé cytokiny spojované s tvorbou metastáz (Bachmeier *et al.* 2008).

U lidské buněčné linie karcinomu prostaty (PC3) kurkumin snižoval expresi onkoproteinu MDM2 působením na signální dráhu PI3K/mTOR/ETS2 (phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin/erythroblastosis virus transcription factor 2 pathway) (Li *et al.* 2007).

Kurkumin byl *in vitro* i *in vivo* účinný i proti kolorektálnímu karcinomu rezistentnímu na oxalilplatinu (Howells *et al.* 2011).

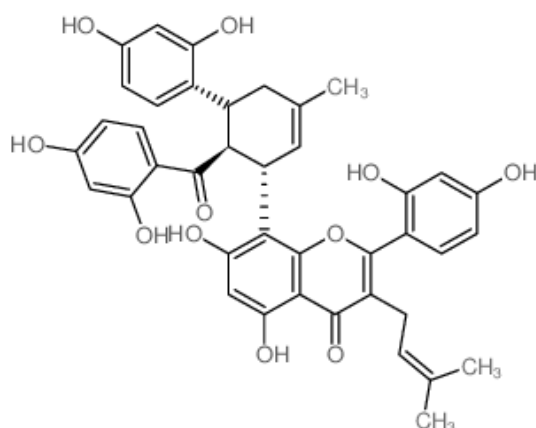
U nádorových linií malobuněčného karcinomu plic (NCI-H446 a NCI-1688) kurkumin inhiboval proliferaci, buněčný cyklus, migraci, invazivitu a angiogenezi působením na STAT3. Kurkumin inhiboval fosforylaci STAT3 a JAK. Kurkumin také inhiboval expresi survivinu, Bcl-XL a cyklinu B1, což jsou faktory spojované s buněčnou proliferací a expresi VEGF, MMP-2, MMP-7 a ICAM-1, což jsou proteiny spojované s invazivitou nádorou (Yang *et al.* 2012).

In vitro studie, které byly provedeny u různých buněčných linií karcinomu pankreatu (MiaPaCa-2, MPanc-96, BxPC-3, Panc-1, AsPC-1 a L3.6pL) ukázaly, že kurkumin vykazuje antiproliferativní účinek spojený s inhibicí oxidačního stresu, inhibicí angiogeneze a schopností indukovat apoptózu. Kurkumin u pankreatických buněk dále

snižoval expresi NF- κ B. Bylo prokázáno i působení kurkuminu na transkripční faktor FOXO1 a schopnost inhibovat signální dráhu PI3K/Akt. U buněk BxPC-3 bylo zjištěno, že kurkumin inhibuje expresi CDK1 a způsobuje tak zastavení buněčného cyklu v kontrolním bodu G2/M. Působení kurkuminu na buněčné linie karcinomu pankreatu bylo spojeno také se sníženou invazivitou a schopností migrace. Působení kurkuminu proti karcinomu pankreatu bylo potvrzeno i *in vivo* u myších modelů. Také proběhlo několik klinických studií, u kterých byl pacientům s rakovinou pankreatu podáván kurkumin. Byla testovaná bezpečnost a účinnost kurkuminu v podobě monoterapie a v kombinaci s gemcitabinem. Nevýhodou kurkuminu je jeho špatné vstřebávání v organismu, proto se začaly připravovat a testovat i jeho analoga a hledat další možnosti, které by problém s dostupností pomohly vyřešit. Jako nejnadějnější se ukázal Theracurcimin, což je derivát kurkuminu obsahující nanočástice. Tato látka ani při podání ve vysokých koncentracích nezvyšovala výskyt vedlejších nežádoucích účinků u pacientů s rakovinou pankreatu, jejichž terapie byla založena na gemcitabinu (Bimonte *et al.* 2016).

1.22. *Kuwanon G*

Kuwanon G (obr. 37) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{40}H_{36}O_{11}$.



Obrázek 37: Molekulární struktura kuwanonu G

Studie prokázala, že kuwanon G dokáže u myši zabránit patologickému rozvoji alergického astmatu. U myši, vystavených působení ovalbuminu, vedlo orální podání

kuwanonu G jednou denně k významnému snížení hladiny pro ovalbumin specifického IgE, interleukinu-4, interleukinu-5 a interleukinu-13 v séru a bronchoalveolární tekutině. Dále bylo prokázáno snížení počtu zánětlivých buněk (makrofágů, lymfocytů, neutrofilů i eozinofilů) v bronchoalveolární tekutině a jejich nižší infiltrace do plic. Kuwanon G také bránil ztlustění epitelu bronchiolů, snižoval množství hlenu a akumulaci kolagenu (Jung, H. W. *et al.* 2014).

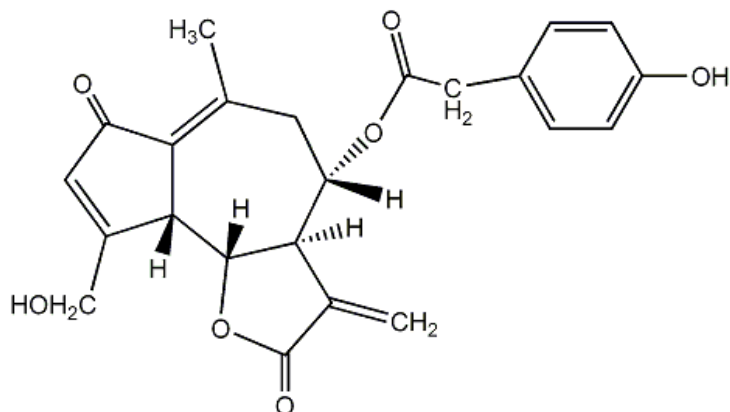
Kuwanon G a další dvě sloučeniny obsažené v kořenu *Morus alba*, sanggenon C a D, projeví silný inhibiční účinek proti karboxylesterase 2 a mohly by být použity k vývoji silnějších a bezpečnějších inhibitorů lidské karboxylesterasy 2 pro zmírnění těžkého a zpožděného nástupu průjmu zprostředkovaného karboxylesterasou, který je závažným nežádoucím účinkem při podávání cytostatika CPT-11 (camptosar, irinotecan) (Liu *et al.* 2016).

U Caco-2 buněčné linie (human epithelia colorectal adenocarcinoma) vykazoval kuwanon G ochranný účinek před zánětem vyvolaným pomocí LPS. U těchto buněk vedl kuwanon G k významnému zvýšení viability. Byla také pozorována vyšší odolnost buněk proti oxidačnímu stresu a snížené množství prozánětlivých cytokinů IL-1 β , TNF- α . Naopak došlo k významnému zvýšení proteinů zonula occludens 1 (ZO)-1 a occludinu, které jsou důležitou součástí těsných buněčných spojů (tight junctions). Na základě informace, kdy u myši trpících diabetem byla pozorována závislost mezi hyperglykemií a narušením těsných buněčných spojů, autoři studie předpokládají, že kuwanon G by mohl mít ochranný vliv proti diabetické endotoxémii a ostatním zánětlivým chorobám (Guo *et al.* 2016).

Kuwanon G společně s dalšími sloučeninami izolovanými z rostliny *M. alba* (mulberrofuranem G a albanolem B) vykazuje inhibiční aktivitu vůči acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase a β -sekretase. Zatímco mulberrofuran G a albanol B jsou silnými inhibitory všech těchto tří testovaných enzymů. Kuwanon G je silným inhibitorem β -sekretasy. Cholinesterasy jsou klíčové enzymy v patogenezi Alzheimerovy choroby a stejně jako β -sekretasa, která štěpí amyloidový prekurzorový protein na amyloid β . Tímto kuwanon G působí inhibičně na tvorbu amyloidu β a mohl by tak být využit v prevenci a terapii Alzheimerovy choroby (Kuk *et al.* 2017).

1.23. *Laktukopikrin*

Laktukopikrin (obr. 38) patří mezi seskviterpenové laktony. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{23}H_{22}O_7$.



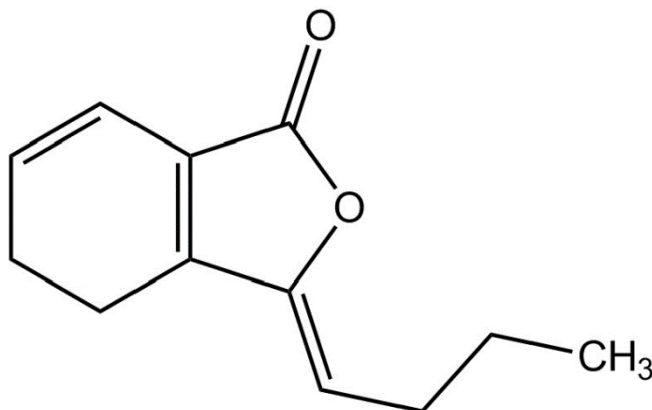
Obrázek 38: Molekulární struktura laktukopikrinu

Neuroprotektivní vlastnosti laktukopikrinu byly studovány u potkaních buněk gliomu (rat C6 glioma cells), které po aplikaci skopolaminu sloužily jako model Alzheimerovy choroby. Skopolamin u C6 buněk vyvolává apoptózu, snižuje expresi superoxidodismutasy, glutathionperoxidasy, katalasy a transkripčního faktoru Nrf2. Skopolamin také snižuje u těchto buněk sekreci nervového růstového faktoru (NGF). Experimenty v této studii prokázaly, že laktukopikrin dokáže ochránit buňky před cytotoxickými účinky skopolaminu a působí podobně jako galantamin, který je již využíván při léčbě Alzheimerovy choroby (Venkatesan *et al.* 2016).

Laktukopikrin působí také jako inhibitor acetylcholinesterasy, což bylo prokázáno při experimentech s acetylcholinesterasou elektrického úhoře i na úrovni buněčných linií (C6 a N2a). U C6 buněčné linie laktukopikrin podporoval expresi neutrofinů včetně nervového růstového faktoru NGF, mozkového neurotrofního faktoru BDNF a neurotrofinu 3. U N2a buněčné linie vedla aplikace laktukopikrinu ke zvýšení intracelulární koncentrace vápenatých iontů a lze tak předpokládat, že laktukopikrin podporuje růst neuritů tak, že působí na Ca^{2+} /kalmulin dependentní proteinkinasu II. Laktukopikrin také zvyšoval expresi acetylcholinového receptorového proteinu M1 v buňkách N2a, aktivoval receptor pro nervový růstový faktor TrkA (Tropomyosin receptor kinase A), podporoval fosforylaci proteinkinasy B a ERK1/2 a expresi transkripčního faktoru ATF1 (activating transcription factor 1) (Venkatesan *et al.* 2017).

1.24. Ligustilid

Ligustilid (obr. 39) patří mezi ftalidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{12}H_{14}O_2$.



Obrázek 39: Molekulární struktura ligustilidu

Účinek ligustilidu na růst nádoru a imunitní funkce byl zkoumán u myši. Bylo zjištěno, že ligustilid významně zvyšuje fagocytózu makrofágů, koncentraci hemolyzinu a proliferaci lymfocytů ve slezině. Ligustilid u zdravých myši podporoval také aktivitu cytotoxických T-lymfocytů a NK buněk (natural killer cells). Ligustilid u pokusných zvířat působil na nespecifickou, humorální a buněčně zprostředkovanou imunitu, čehož by mohlo být využito v nádorové terapii. Účinek ligustilidu byl dále zkoumán na myších, kterým byl transplantován hepatom. Bylo zjištěno, že podávání ligustilidu inhibuje růst hepatomu podobně jako cisplatin, která byla podávána kontrolní skupině pokusných zvířat (Long *et al.* 2012).

Antinociceptivní účinek ligustilidu byl zkoumán u myši, u kterých byla chronická bolest vyvolaná injekčním podáním kompletního Freundova adjuvans (CFA). Opakované podávání ligustilidu jak před, tak i po aplikaci CFA, vedlo u zkoumaných zvířat ke zmírnění bolesti. Dále bylo zjištěno, že ligustilid u spinálních astrocytů inhibuje expresi chemokinu odvozeného od keratinocytů (KC) a monocytárního chemoatraktantního proteinu-1 (MCP-1) a to na úrovni mRNA i proteinu. Po aplikaci ligustilidu bylo ve spinálních astrocytech pozorováno i snížení fosforylované formy transkripčního faktoru NF- κ B. Dřívější studie prokázaly zvýšenou expresi MCP-1 a KC u neuropatické bolesti a také to, že tato exprese souvisí s transkripčním faktorem NF- κ B. Lze tedy předpokládat, že ligustilid tlumí chronickou zánětlivou bolest tím, že inhibuje fosforylaci NF- κ B a tím i expresi KC a MCP-1 (Zhao *et al.* 2014).

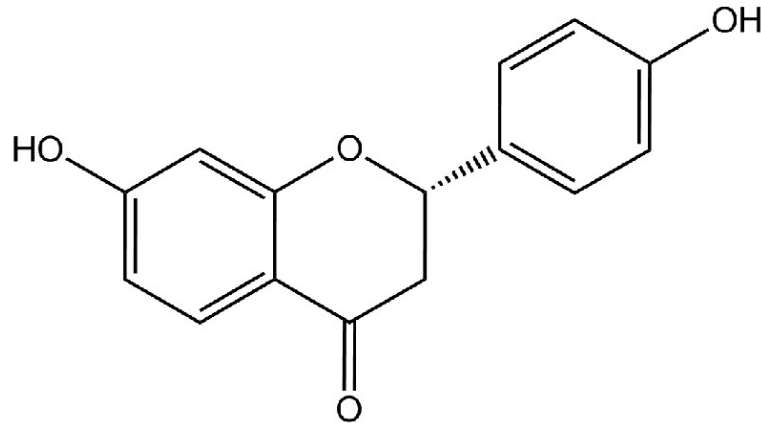
Neuroprotektivní účinek ligustilidu proti mozkové mrtvici byl prokázán na modelu přechodné ischemie předního mozku u myši. U těchto myši vedlo podávání ligustilidu k významnému snížení rozsahu mrtvice oproti skupině zvířat, kterým ligustilid nebyl podáván. V ischemicko-reperfúzní mozkové tkáni došlo ke zvýšení peroxidace lipidů a ke snížení aktivity glutathionperoxidasy a superoxiddismutasy, avšak podávání ligustilidu snížilo peroxidaci lipidů a obnovilo aktivitu glutathionperoxidasy a superoxiddismutasy. Dále podávání ligustilidu vedlo ke zvýšení exprese antiapoptického proteinu Bcl-2 a snížení exprese proapoptického proteinu Bax a kaspasy-3. Schopnost ligustilidu působit proti mozkové mrtvici může spočívat v jeho antiapoptické a antioxidační funkci (Kuang et al. 2006).

Na modelu poraněné míchy u potkanů byl zkoumán neuroprotektivní účinek ligustilidu. Bylo zjištěno, že podávání ligustilidu vedlo u pokusných zvířat k významnému zlepšení lokomotorických funkcí a ke snížení doby potřebné k obnovení koordinace pohybů při chůzi. U potkanů, kterým byl podáván ligustilid, byla v porovnání s kontrolní skupinou zvířat s poraněním míchy, pozorována také nižší exprese iNOS, menší množství prostaglandinu E2, IL-1 β , TNF- α a fosforylované kinasy JNK (Xiao et al. 2015).

Výsledky další studie naznačují, že ligustilid by mohl být využit i při terapii Alzheimerovy choroby. U buněčné linie SH-SY5Y a u buněk PC12, které byly diferenciovány pomocí nervového růstového faktoru, bylo zjištěno, že ligustilid snižuje toxicitu amyloidního beta-peptidu A β_{25-35} a A β_{1-42} . Protektivní účinek ligustilidu je pravděpodobně zprostředkován tím, že inhibuje signalizaci p38 a aktivuje signální dráhu PI3K/Akt. Ligustilid tak působí proti účinku A β_{25-35} , který podporuje expresi p38 a naopak inhibuje tvorbu fosforylované formy proteinkinasy B (Xu, W. et al. 2016).

1.25. *Liquiritigenin*

Liquiritigenin (obr. 40) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{15}H_{12}O_4$.



Obrázek 40: Molekulární struktura liquiritigeninu

Schopnost liquiritigeninu regulovat neuropatie byla zkoumána u myšního modelu Alzheimerovy choroby. K výzkumu byly použity myši exprimující lidskou izoformu prekursoru amyloidu obsahující mutace K670N a M671L. Liquiritigenin je selektivní agonista estrogenního receptoru β , což je receptor exprimovaný v centrální oblasti mozku, která je spojena s pamětí a učením. Bylo pozorováno, že podávání liquiritigeninu vedlo u transgenních myší k významnému zlepšení jejich chování v testech Morrisova vodního bludiště a v testu aktivního vyhýbání (shuttle box test). Na molekulární úrovni podávání liquiritigeninu snížilo akumulaci amyloidu β v hipokampu, mozkové kůře a amygdale, což jsou oblasti, kde zároveň dochází i k expresi estrogenního receptoru β . U pokusných zvířat, kterým byl podáván liquiritigenin, bylo také pozorováno zvýšení průměrného počtu neuronů v mozku a zmírnění reaktivní astroglie v hipokampu. Dále bylo zjištěno, že liquiritigenin inhibuje expresi Notch-2. U zvířat s příznaky Alzheimerovy choroby, stejně jako u starých myší, byla pozorována zvýšená exprese Notch-2 a autoři studie se domnívají, že snížení jeho exprese má spojitost s působením liquiritigeninu na estrogenní receptor β . Liquiritigenin u transgenních myší dále zvyšoval aktivitu acetylcholintransferasy a snižoval aktivitu acetylcholinesterasy (Liu *et al.* 2011).

Protinádorový účinek liquiritigeninu byl zkoumán na úrovni xenoinplantátu, kdy byla Balb/c myším intraperitoneálně implantována lidská nádorová buněčná linie HeLa.

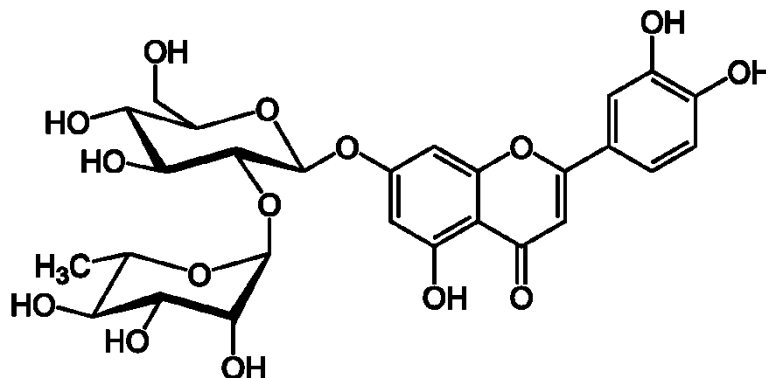
Liquiritigenin inhiboval u pokusných zvířat růst nádoru a působil proti angiogenezi. Autoři studie předpokládají, že účinek liquiritigeninu může souviset s VEGF, což je faktor, který reguluje růst nádorových buněk a tvorbu metastáz. V této studii bylo prokázáno, že liquiritigenin má silný inhibiční účinek na expresi a uvolňování VEGF z HeLa buněk a mohl by tak pomoci při léčbě onemocnění souvisejících se zvýšenou expresí tohoto růstového faktoru (Liu *et al.* 2012).

Ochranný účinek liquiritigeninu proti mitochondriální dysfunkci způsobené antimycinem A byl zkoumán u myši osteoblastické buněčné linie MC3T3-E1. Výsledky ukázaly, že liquiritigenin snižuje cytotoxicitu antimycinu A a brání poklesu aktivity fosfatidylinositol-3-kinasy, což je kinasa, která je důležitá pro životaschopnost buněk a jejíž aktivitu antimycin A snižuje. Podání liquiritigeninu před aplikací antimycinu A také zabránilo ztrátě mitochondriálního membránového potenciálu, inaktivaci komplexu IV a poklesu intracelulární hladiny ATP. Bylo prokázáno, že liquiritigenin potlačuje tvorbu superoxidu a účastní se jeho vychytávání. Liquiritigenin inhiboval i antimycinem A vyvolanou peroxidaci kardiolipinu, což je důležitý faktor, který reguluje celou řadu mitochondriálních procesů, včetně transportu elektronů, syntézy ATP, vazby cytochromu c a správné funkce mitochondriálních komplexů III, IV a V (Choi *et al.* 2013).

V další studii bylo prokázáno, že liquiritigenin podporuje diferenciaci osteoblastů a zároveň inhibuje diferenciaci osteoklastů. Vliv liquiritigeninu na metabolismus kostních buněk byl zkoumán na úrovni buněčných linií MC3T3-E1 (murine osteoblastic cells) a RAW-D (murine monocytic cell line) a také u makrofágů izolovaných přímo z kostní dřene myši. Experimenty ukázaly, že liquiritigenin podporuje diferenciaci osteoblastických buněk MC3T3-E1 zvýšením fosforylace Smad1/5 a zároveň různými mechanismy brání osteoklastogenezi u RAW-D buněčné linie a u izolovaných makrofágů. Dle autorů studie by tak liquiritigenin mohl mít význam při prevenci a léčbě osteoporózy (Uchino *et al.* 2015).

1.26. *Lonicerin*

Lonicerin (obr. 41) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{27}H_{30}O_{15}$.

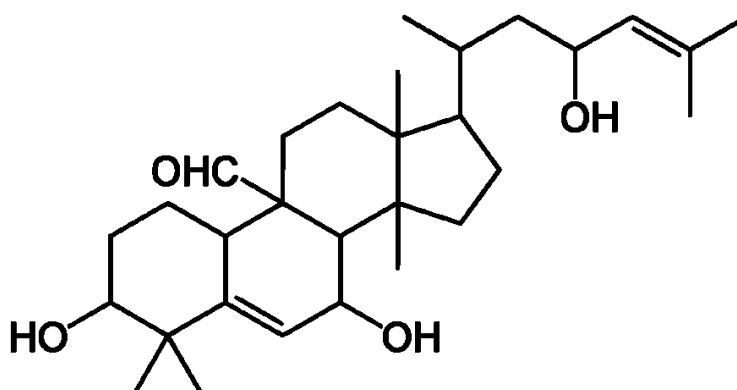


Obrázek 41: Molekulární struktura lonicerinu

Lonicerin byl u myši účinný v léčbě septické artritidy způsobené *Candidou albicans*. V této studii bylo zjištěno, že lonicerin má antifungální účinky, ale zároveň i inhibuje proliferaci T-lymfocytů a produkci NO. Lonicerin má dále imunoregulační vlastnosti, kdy způsobuje posun odpovědi z typu Th1 na Th2. Kombinace všech těchto účinků by mohla být prospěšná při léčbě infekční artritidy (Lee a Han 2011).

1.27. *Momordicin*

Momordicin (obr. 42) patří mezi triterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{30}H_{48}O_4$.

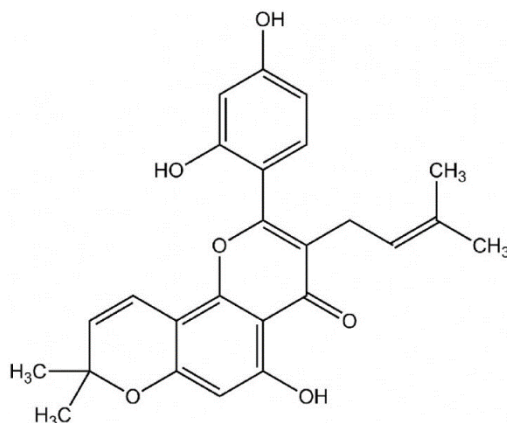


Obrázek 42: Molekulární struktura momordicinu

Antivirové účinky momordicinu byly zkoumány na myším modelu myokarditidy. Podávání momordicinu myším, u kterých byla myokarditida vyvolaná pomocí viru coxsackie B3 (CVB₃), vedlo k významnému zmírnění histologické léze myokardu, snížení koncentrace viru a hladiny virové RNA v myokardu. Výsledky ukázaly, že terapie s momordicinem zlepšila přežití, snížila nekrózu myokardu a apoptózu. Jedním z možných mechanismů momordicinu může být inhibice virové replikace v myokardu (Li *et al.* 2003).

1.28. *Morusin*

Morusin (obr. 43) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec C₂₅H₂₄O₆.



Obrázek 43: Molekulární struktura morusinu

Morusin vykazuje významnou protikřečovou aktivitu v modelu záchvatů vyvolaných isoniazidem a v tesu maximálního elektrošoku (test pro vyhledávání antiepileptik). Z toho vyplývá, že morusin může být účinná látka proti epileptickým záchvatům jak grand mal, tak i petit mal. Morusin snižuje epileptický záchvat zvýšením uvolňování GABA (Gupta *et al.* 2014).

Morusin vykazuje významný protinádorový účinek. U prostatických nádorových buněčných linií (DU145, M2182, PC3 a LNCap) vyvolával apoptózu. U buněčných linií DU145 a M2182 bylo zjištěno, že morusin působí na transkripční faktor STAT3. Morusin zabraňuje fosforylaci STAT3 a tím i jeho přemístění do jádra a vazbu na DNA. Morusin tímto inhibuje expresi cílových genů tohoto transkripčního faktoru – konkrétně

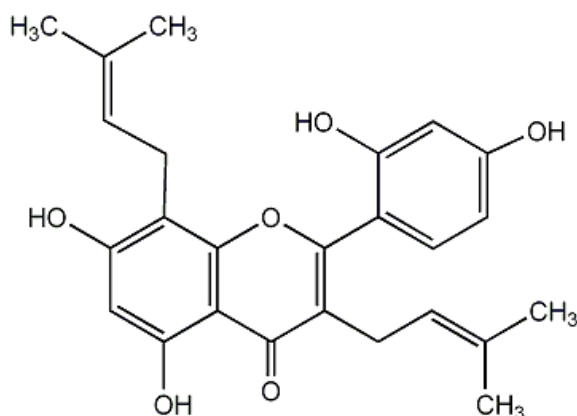
Bcl-XL, Bcl-2, c-Myc a cyklinu D1. Morusin překvapivě vykazoval mnohem nižší cytotoxicitu u nenádorové buněčné linie RWEF-1 (Lim *et al.* 2015).

Morusin inhiboval i růst myších a lidských nádorových buněk prsu včetně těch, které exprimují receptory pro estrogen (MCF-7, ER+). Inhibice byla také prokázána u buněčných linií MDA-MB-231 a 4T1, které představují model trojitě negativního karcinomu prsu. Morusinu způsobuje diferenciaci nádorových buněk na buňky podobné adipocytům. Experimenty ukázaly, že morusin zvyšuje expresi transkripčních faktorů C/EBP β (CCAAT-enhancer-binding proteins β) a PPAR γ i adipogenních proteinů adiposinu D a perilipinu. Dále morusin snižuje expresi Bcl-2 a naopak zvyšuje expresi Bax a aktivitu kaspasy-3, čímž podporuje u nádorových buněk apoptózu. Morusin by tak mohl pomoci při léčbě a prevenci karcinomu prsu, včetně ER+ a trojitě negativní formě (Li, H. *et al.* 2015).

Schopnost morusinu indukovat apoptózu byl prokázán i u lidské hepatocelulární nádorové buněčné linie Bel-7402. Morusin u této buněčné linie zvyšoval aktivitu kaspasy-3 a kaspasy-9. Rovněž aktivoval signální dráhu MAPK, která podporuje fosforylaci JNK a p38 a naopak snižuje fosforylaci ERK1/2. Aplikace morusinu zvýšila expresi tumor supresorových genů p53 a Belcinu 1. Morusin také snižoval expresi NF- κ B, konkrétně podjednotky p65 (Ding *et al.* 2016).

1.29. *Mulberrin*

Mulberrin (obr. 44) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec C₂₅H₂₆O₆.

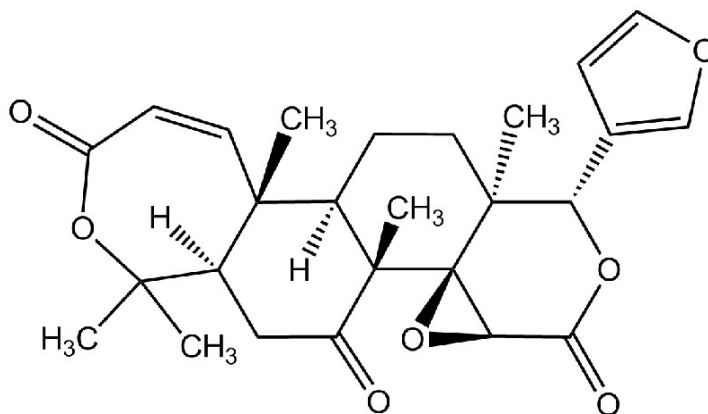


Obrázek 44: Molekulární struktura mulberrinu

Výsledky studie ukazují, že mulberrin je silný inhibitor OATP2B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1) zprostředkující vychytávání estronsulfátu. Také inhibuje organickým aniontovým transportním proteinem (OTP) zprostředkované vychytávání atorvastatinu, fluvastatinu a rosuvastatinu. Tyto skutečnosti naznačují, že by mohlo dojít ke klinicky významné lékové interakci mezi mulberrinem a substráty OATP2B1. Tyto informace mohou být užitečné v předvídání a vyvarování se případným lékovým interakcím (Wen *et al.* 2015).

1.30. Obakunon

Obakunon (obr. 45) patří mezi seskviterpenové laktony. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{26}H_{30}O_7$.



Obrázek 45: Molekulární struktura obakunonu

Obakunon vykazoval cytotoxický účinek na nádorové buňky pankreatu Panc-28. Bylo zjištěno, že tento účinek souvisí s aktivací proapoptické a protizánětlivé dráhy. Obakunon u těchto buněk aktivoval kaspasu-3 a kaspasu-9, zvyšoval expresi tumor supresorového proteinu p53 a proapoptického proteinu Bax. Obakunon naopak vedl ke snížení exprese antiapoptického Bcl-2 a mediátorů zánětu NF- κ B a COX-2 (Chidambara Murthy *et al.* 2011).

Obakunon vykazoval antiproliferativní účinek i u lidských nádorových buněk prostaty (LNCaP). Výsledky z imunoblottingu ukazují, že obakunon aktivuje vnitřní dráhu apoptózy a působí protizánětlivě. Obakunon i u prostatických buněk zvyšoval aktivitu kaspasy-3, expresi proteinů p53 a Bax a snižoval expresi proteinu Bcl-2. U buněk

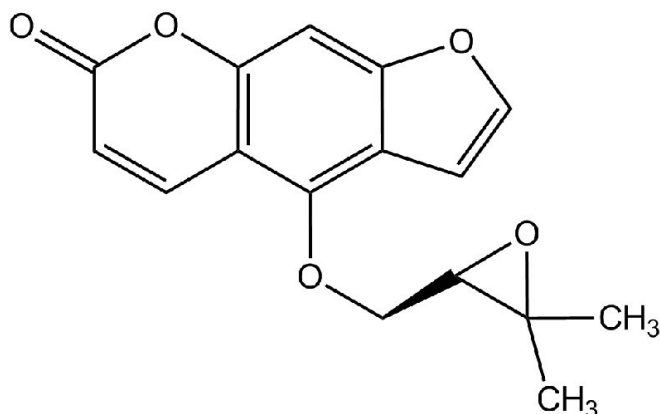
LNCaP bylo po 24 a 48 hodinách pozorováno významné snížení exprese proteinkinasy B, která reguluje expresi a funkci androgenního receptoru a jejíž zvýšená aktivita je spojena se zvýšenou proliferací (Murthy *et al.* 2015).

Výsledky dalšího výzkumu naznačují, že pravidelná konzumace obakunonu může být prospěšná v prevenci rozvoje hyperglykémie, svalové atrofie a obezity. Obakunon v této studii působil proti hyperglykémii a zvýšil svalovou hmotu u diabetických myší. Účinek obakunonu je pravděpodobně spojen se zvýšením exprese membránového receptoru pro žlučové kyseliny – TGR5 a antagonistickým působením na receptor PPAR γ . TGR5 patří mezi receptory spojené s G-proteinem a je aktivován navázáním žlučových kyselin. U TGR5 bylo zjištěno, že jeho aktivace chrání proti nárůstu tělesné hmotnosti a vzniku jaterní steatózy při příjmu vysoce kalorické stravy (Horiba *et al.* 2015).

Obakunon dále patří mezi aktivátory transkripčního faktoru Nrf2. U myší bylo prokázáno, že obakunon chrání před bleomycinem vyvolanému poškození plic. Nrf2 chrání před oxidačním poškozením vyvolaným vlivy vnějšího prostředí a tento ochranný vliv byl ověřen i u buněčné linie MDA-MB-231, kde vykazoval protektivní vliv vůči peroxidu vodíku (Xu *et al.* 2016).

1.31. Oxypeucedanin

Oxypeucedanin (obr. 46) patří mezi furanokumariny. Sloučenina má molekulový vzorec C₁₆H₁₄O₅.



Obrázek 46: Molekulární struktura oxypeucedaninu

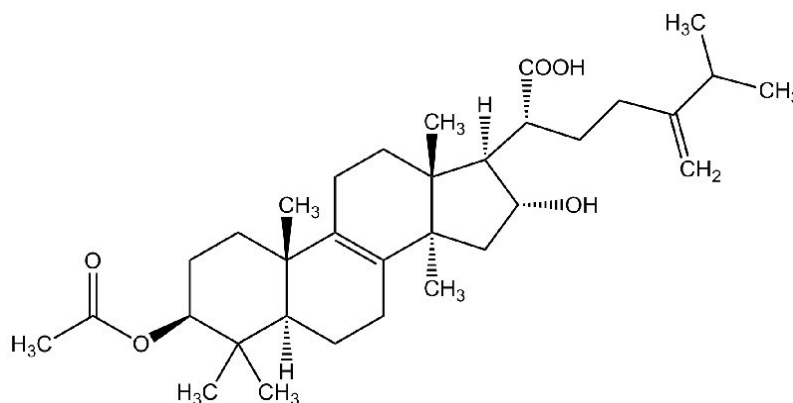
Protinádorové účinky oxypeucedaninu byly zkoumány *in vitro* na lidské buněčné linii karcinomu prostaty DU145. Bylo zjištěno, že oxypeucedanin způsobuje zastavení buněčného cyklu v kontrolním bodu G2/M tím, že snižuje koncentraci cyklinu A, cyklinu B1, CDK-1 a její fosforylované formy. Oxypeucedanin dále u těchto buněk podporoval aktivaci kaspasy-3 a indukoval apoptózu (Kang *et al.* 2009).

U buněčné linie PC12 byl zkoumán vliv oxypeucedaninu na apoptózu vyvolanou doxorubicinem. Aplikace oxypeucedaninu před podáním doxorubicinu vedla k významnému snížení cytotoxicity doxorubicinu. Na úrovni mRNA bylo zjištěno, že oxypeucedanin snižuje expresi Bax a naopak zvyšuje expresi Bcl-2. Při aplikaci oxypeucedaninu byla dále také zjištěna významně snížená aktivace kaspasy-3 (Moieni-Arya *et al.* 2012).

Oxypeucedanin působí také jako blokátor draselného kanálu Kv1.5 a prodlužuje tak trvání akčního potenciálu v srdci. Ke zkoumání byla použita myšičí buněčná linie (Ltk⁻) a lidská buněčná linie odvozená z embryonálních buněk ledvin (HEK-293). Pokud by byly účinky prokázány i *in vivo*, mohl by oxypeucedanin pomoci při léčbě arytmií (Eun *et al.* 2005).

1.32. Pachymová kyselina

Kyselina pachymová (obr. 47) patří mezi isoprenoidy, přesněji triterpenové sapogeniny. Sloučenina má molekulový vzorec C₃₃H₅₂O₅.



Obrázek 47: Molekulární struktura kyseliny pachymové

Kyselina pachymová (PA) zlepšuje hypnotické účinky pentobarbitalu u myši. Zvýšení účinku pentobarbitalu vlivem PA může být výsledkem aktivace chloridových kanálů a GABA-ergní transmise. Tyto výsledky naznačují možné využití PA v léčbě nespavosti (Shah *et al.* 2014).

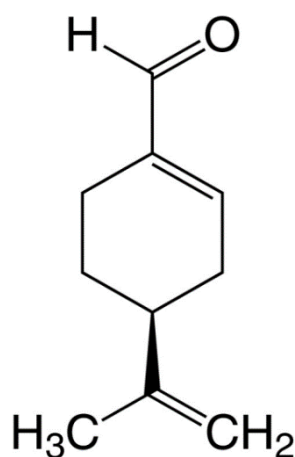
Kyselina pachymová inhibuje růst a indukuje apoptózu v pankreatických nádorových buňkách rezistentních na gemcitabin (PANC-1 a MIA PaCa-2). Pomocí DNA microarray bylo zjištěno, že účinek PA pravděpodobně souvisí s aktivací stresu v endoplazmatickém retikulu. Zvýšení oxidačního stresu v endoplazmatickém retikulu vyvolaném PA bylo potvrzeno i pomocí western blotu (Cheng *et al.* 2015).

Kyselina pachymová působí proti lidským nádorovým buňkám žlučníku (buněčná linie GBC-SD) tím, že inhibuje fosforylaci proteinkinasy B a ERK. PA významně inhibuje růst buněk, jejich migraci, invazivitu i adhezi. PA inhibuje růst buněk prostřednictvím zastavení buněčného cyklu v G1 fázi (Chen *et al.* 2015).

PA by mohla pomoci při septické kardiomyopatii, což bylo zjištěno u potkaních kardiomyocytů (buněčná linie H9c2) stimulovaných pomocí LPS (Li, F.-F. *et al.* 2015).

1.33. *Perillaldehyd*

Perillaldehyd (obr. 48) patří mezi monoterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{10}H_{14}O$.



Obrázek 48: Molekulární struktura perillaldehydu

Perillaldehyd má protizánětlivé účinky a účinek podobný antidepressivům. Tyto vlastnosti perillaldehydu byly zjištěny u myši, u kterých byl stav podobný depresi vyvolán pomocí LPS. Po podání injekce LPS došlo u zvířat ke zvýšení sérové hladiny TNF- α a IL-6 a bylo u nich pozorováno chování podobné depresi. Podávání perillaldehydu, 1x denně po dobu 7 dní před vlastní injekcí LPS, vedlo ke snížení symptomů deprese a k utlumení zánětlivé odpovědi vyvolané LPS. U myši, kterým byl injekčně podáván perillaldehyd, bylo pozorováno snížení koncentrace TNF- α a IL-6, což ukazuje na protizánětlivé účinky perillaldehydu. Výsledky studie dále ukazují, že antidepressivní účinek perillaldehydu může souviset s metabolismem serotoninu a noradrenalinu. LPS vyvolává snížení obou těchto hormonů, podání perillaldehydu však dokázalo tomuto snížení u myši zabránit (Ji *et al.* 2014).

Na potkanech bylo zjištěno, že perillaldehyd dokáže zmírnit mozkové ischemicko-reperfúzní poškození. Výsledky pokusů na zvířatech naznačují, že perillaldehyd tlumí nadměrnou expresi zánětlivých faktorů, vyvolanou mozkovým ischemicko-reperfúzním poškozením, prostřednictvím aktivace signální dráhy PI3K/Akt a inhibicí signální dráhy JNK. Podle výsledků studie, je signální dráha JNK během mozkové ischemické reperfúze vysoce aktivována, což vyvolává lézi a dysfunkci neuronů. Po podání perillaldehydu dochází k aktivaci proteinkinasy B, která působí jako inhibitor abnormální fosforylace JNK. Dále byl hodnocen účinek perillaldehydu na hladinu Bax a kaspasy-3 a bylo zjištěno, že po aplikaci perillaldehydu dochází ke snížení exprese Bax i kaspasy-3 a tím i k inhibici apoptózy (Xu, L. *et al.* 2014).

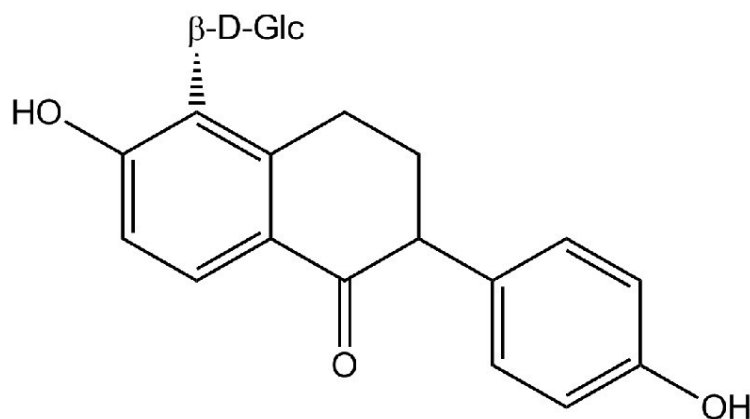
Perillaldehyd by také díky své silné antifungální aktivitě mohl sloužit jako přírodní účinná látka proti růstu plísní při skladování potravin (Tian *et al.* 2015, Tian *et al.* 2016).

U *C. albicans* bylo zjištěno, že aktivita perillaldehydu koreluje se zvýšením intracelulárních vápenatých iontů a akumulací ROS. Je známo, že intracelulární zvýšení vápenatých iontů je u plísní významným iniciátorem apoptózy. Uvolněné vápenaté ionty jsou u plísní transportovány z cytosolu do mitochondrií, kde způsobují depolarizaci mitochondriální membrány a vytvoření pórů v této membráně. Po aplikaci perillaldehydu bylo pozorováno narušení potenciálu mitochondriální membrány,

externalizace fosfatidylserinu, uvolnění cytochromu c a aktivace metakaspasy. Došlo také k poškození DNA a k fragmentaci jádra. Výsledky získané pomocí fluorescenční mikroskopie, průtokové cytometrie a Western blotu tak ukazují, že perillaldehyd vykazuje antifungální aktivitu prostřednictvím apoptózy (Tian *et al.* 2017).

1.34. Puerarin

Puerarin (obr. 49) patří mezi isoflavanové C-glykosidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{21}H_{20}O_9$.



Obrázek 49: Molekulární struktura puerarinu

Puerarin má ochranný vliv na přežívání β -buněk a sekreci inzulínu, a proto by mohl pomoci při léčbě diabetes mellitus a jeho komplikací. U myši, podání puerarinu před aplikací streptozotocinu vedlo k nižšímu výskytu diabetu. Puerarin u těchto myši zvyšoval množství pankreatických β -buněk tím, že inhiboval jejich apoptózu. Byla také pozorována vyšší koncentrace inzulínu v séru, což vedlo ke snížení koncentrace glukózy v krvi a ke zlepšení glukózové tolerance. Při pokusech na izolovaných pankreatických buňkách bylo zjištěno, že puerarin aktivuje fosforylaci proteinkinasy B, která má vliv na přežívání β -buněk (Li *et al.* 2014).

Puerarin má také účinek antinocitivní, což bylo zjištěno u dvou zvířecích modelů (model chronické konstriktce sedacího nervu a modelu diabetické neuropatie u potkanů). U zvířat, kterým byl aplikován puerarin bylo pozorováno menší množství aktivovaných mikroglíí a astroglíí v zadním rohu míchy. Puerarin také vedl ke snížení NF- κ B a

dalších prozánětlivých cytokinů (IL-6, IL-1 β a TNF- α) v míše. Puerarin by tedy mohl pomoci v léčbě neuropatické bolesti (Liu *et al.* 2014).

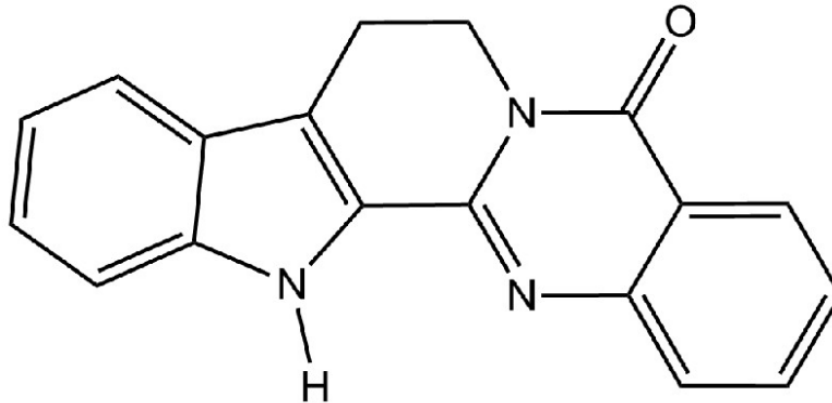
Bylo také prokázáno, že puerarin působí proti poruchám učení a paměti, které jsou způsobené chronickou otravou alkoholem. Ochranný účinek puerarinu souvisí pravděpodobně s jeho protizánětlivou aktivitou a schopností regulovat rovnováhu kyseliny glutamové a γ -aminomáselné. Ke zjištění přesného mechanismu bude potřeba dalších studií (Cui *et al.* 2015).

Puerarin by mohl pomoci při léčbě osteoporózy vyvolané glukokortikoidy. Osteoprotektivní účinek puerarinu byl prokázán u lidských embryonálních osteoblastů (hFOB1.19), u nichž byla apoptóza vyvolaná aplikací dexamethasonu. Studie prokázala, že puerarin brání apoptóze vyvolané dexamethasonem v hFOB 1.19 buňkách prostřednictvím inhibice signální dráhy JNK a aktivace signální dráhy PI3K/Akt (Shi *et al.* 2015).

V další studii měl puerarin ochranný vliv na dopaminergní neurony v myším modelu Parkinsonovy choroby. U myši s příznaky Parkinsonovy choroby, vyvolanými 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinem, vykazoval puerarin neuroprotektivní účinek, antiapoptické a protizánětlivé účinky. Puerarin inhiboval zánětlivé reakce snížením exprese iNOS a inhiboval apoptózu snížením exprese proteinů související s apoptózou (Bax a kaspasy-3) (Jiang *et al.* 2016).

1.35. *Rutaecarpin*

Rutaecarpin (obr. 50) patří mezi alkaloidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{18}H_{13}N_3O$.



Obrázek 50: Molekulární struktura rutaecarpinu

Rutaecarpin by mohl pomoci při léčbě aterosklerózy. U apolipoprotein-E-deficitní myši vedla aplikace rutaecarpinu ke snížení aterosklerotických lézí. U těchto myši bylo rovněž pozorováno zvýšené vylučování cholesterolu, ke kterému mohlo docházet díky zvýšení exprese transportéru ABCA1 (ATP-binding cassette transporter subfamily A member 1) a receptoru SR-BI (Scavenger receptor class B member 1) v játrech. Jednou ze strategií při léčbě aterosklerózy by mohlo být zvýšení exprese transportéru ABCA1 a receptoru SR-BI (specifický receptor pro HDL, myši homolog lidského CLA-1), přičemž oba podporují vylučování cholesterolu z organismu (Xu, Y. *et al.* 2014).

Také výsledky další studie podporují potenciální využití rutaecarpinu jako látky s protiaterosklerotickým účinkem. Rutaecarpin dokázal u buněčné linie HUVEC-12 zabránit endoteliálnímu poškození a ochránit mezerové spoje (gap junction) před poškozením způsobeným aplikací oxidovaného LDL (Peng, W.-J. *et al.* 2015).

Rutaecarpin dokázal u potkanů zabránit strukturálním změnám srdeční komory, které byly vyvolány působením hypoxie (Li, W.-Q. *et al.* 2016).

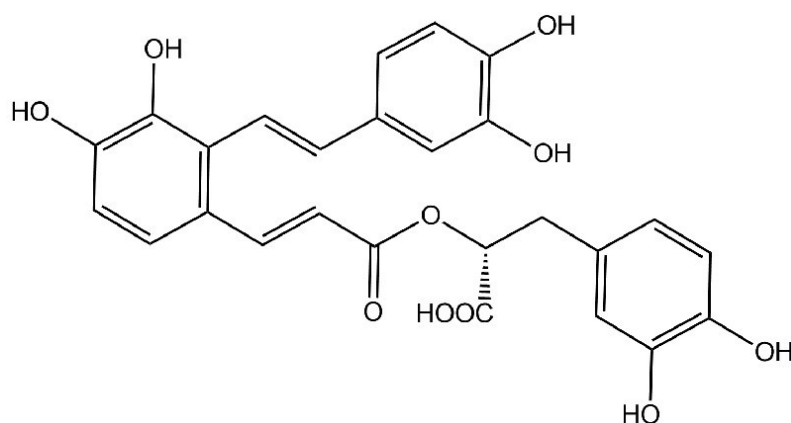
Rutaecarpin by mohl pomoci při léčbě poruch metabolismu lipidů a sacharidů. U potkanů s diabetem, vyvolaným pomocí streptozotocinu, vykazoval rutaecarpin stejný účinek jako léčivo metformin. Aplikace rutaecarpinu vedla u zvířat ke snížení

triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu. Zároveň bylo pozorováno snížení obezity a menší ukládání viscerálního tuku. Další experimenty ukázaly, že rutaecarpin reguluje AMPK/ACC2 signální dráhu u izolovaných buněk kosterního svalstva a signální dráhu PI3K/Akt v játrech. Rutaecarpin stejně jako metformin zvyšoval fosforylaci AMP-aktivované kinasy (AMPK) a acetyl-CoA-karboxylasy 2 (ACC2). Rutaecarpin a metformin dále zvyšovaly také expresi podjednotky p85 fosfatidylinositol-3-kinasy a fosforylaci proteinkinasy B. Naopak fosforylace IRS1 byla po aplikaci těchto látek v játrech snižena (Nie *et al.* 2016).

1.36. Salvianolová kyselina

1.36.1. Kyselina salvianolová A

Kyselina salvianolová A (obr. 51) patří mezi polyfenolové deriváty. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{26}H_{22}O_{10}$.



Obrázek 51: Molekulární struktura kyseliny salvianolové A

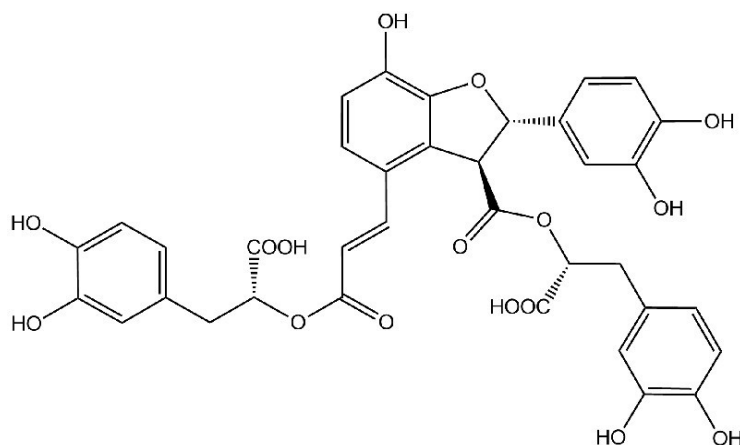
Kyselina salvianolová A (SAA) by mohla pomoci v léčbě nefrotického syndromu. U potkanů, u kterých byl nefrotický syndrom indukován pomocí doxorubicinu, vedlo podávání SAA ke snížení proteinurie, hypoalbuminemie, poškození glomerulů, snížení oxidačního stresu a ke zlepšení hemorheologických vlastností krve. U potkanů, kterým byla podávána SAA, byla zjištěna nižší exprese NF- κ B a pI κ B α a naopak vyšší exprese I κ B α a podocinu, než u kontrolní doxorubicinem ovlivněné skupiny. Lze tedy předpokládat, že SAA inhibuje signální dráhu NF- κ B a zároveň pomáhá udržet normální morfologii podocytů a bariéru glomerulární filtrace (Fan *et al.* 2015).

Snížení oxidačního stresu a exprese podjednotky p65 zkratka pro nukleární faktor kappa- β může souviset se zvýšením exprese nukleárního faktoru Nrf2 a s ním souvisejících enzymů hemoxygenasy, naftochinondehydrogenasy NQO1 a glutathionperoxidasy. O Nrf2 se v současné době uvažuje jako o novém slibném cíli pro léčbu diabetických komplikací, mezi které patří kardiovaskulární choroby a diabetická nefropatie. Účinek potencionálního modulátoru Nrf2 – kyseliny salvianolové A a její kombinace s metforminem na makrovaskulární a renální poškození byl zkoumán u myší, u kterých byl diabetes mellitus indukován pomocí streptozotocinu. Výsledky ukázaly, že podání samotné SAA zlepšuje makrovaskulární poškození, ale poskytuje pouze malou ochranu proti poškození ledvin. Jako výhodnější se ukázala kombinace SAA s metforminem, která měla ochranný vliv na obě tyto diabetické komplikace. Lze tedy předpokládat, že ochranný účinek je z části způsoben aktivací AMP-aktivované proteinkinasy zprostředkované metforminem a antioxidační odpovědí zprostředkované SAA. Tyto výsledky ukazují, že kombinace modulátoru Nrf2 a léku aktivujícího AMP-aktivovanou proteinkinasu může být slibná v boji proti komplikacím diabetu (Wu *et al.* 2016).

Metabolismus SAA byl zkoumán *in vivo* u potkanů. Ve žluči potkanů, kterým byla intravenózně podána SAA, byly nalezeny metabolity obsahující metylovou skupinu (3-*O*-methyl-, 3'-*O*-methyl, 3,3'-*O*-methyl a 3'3''-*O*-methyl-SAA) a jejich konjugáty s kyselinou glukoronovou. *In vitro* experimenty s cytosolickou frakcí získanou z potkaních jater bylo prokázáno, že za metylaci SAA je zodpovědná katechol-*O*-methyltransferasa. Dále bylo zjištěno, že metabolity mají stejné nebo dokonce lepší antioxidační schopnosti než SAA a mohou být také z velké části zodpovědné za její farmakologické účinky (Xu *et al.* 2013).

1.36.2. Kyselina salvianolová B

Kyselina salvianolová B (obr. 52) patří mezi polyfenoly. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{36}H_{30}O_{16}$.



Obrázek 52: Molekulární struktura kyseliny salvianolové B

U kyseliny salvianolové B (SAB) byly prokázány antioxidační, protizánětlivé a protinádorové účinky. SAB byla aktivní *in vitro* i *in vivo* proti karcinomu krku a hlavy. Bylo zjištěno, že SAB inhibuje expresi COX-2 a podporuje u nádorových buněk apoptózu. Bylo také zjištěno, že SAB inhibuje expresi HIF-1 α a VEGF, což jsou faktory podporující angiogenezi (Zhao *et al.* 2011).

Kyselina salvianolová B byla zkoumána v *in vitro* a *in vivo* modelu Parkinsonovy choroby. *In vitro* byla SAB testována na kultuře nervových a gliových buněk izolovaných ze středního mozku myši. Bylo zjištěno, že dvouhodinové působení SAB před aplikací MPP⁺ anebo LPS dokázalo zmírnit negativní působení těchto látek. Ochranný vliv SAB byl ověřen také *in vivo* u myši, kterým byl podáván MPTP. Další výsledky ukázaly, že SAB má dvojitý ochranný účinek. U mikroglíí a astrocytů má pozitivní vliv na expresi a translokaci Nrf2 do jádra, čímž působí proti zánětlivým procesům vyvolaným aktivovanými mikroglíemi. U astrocytů SAB podporuje expresi a uvolňování gliového neutrofního faktoru (GDNF), což je protein, který podporuje přežívání nervových buněk (Zhou, J. *et al.* 2014).

V další studii byl zkoumán neuroprotektivní účinek kyseliny salvianolové B u potkanů s poraněním míchy. U potkanů vedlo podávání SAB ke zlepšení motorických funkcí a ke zvýšení remyelinizace. Pomocí Western blotu bylo prokázáno, že SAB snižuje u

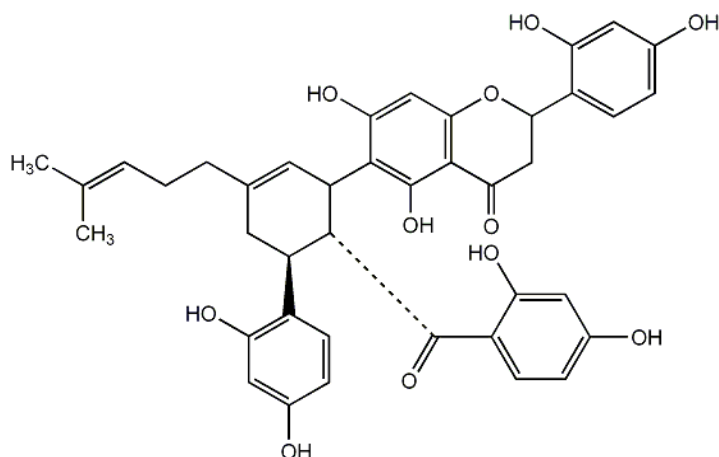
oligodendrocytů expresi kaspasy-3 a brání tak jejich apoptóze. Účinky SAB byly studovány také *in vitro* u prekursorů oligodendrocytů izolovaných z mozkové kůry potkanů. Je známo, že prekuzory oligodendrocytů produkují při ischemii a hypoxii transkripční faktor HIF, který inhibuje jejich maturaci a brání také myelinizaci. Aplikace SAB naopak u těchto buněk maturaci a diferenciaci podporovala. Kyselina salvianolová B by tedy mohla pomoci s obnovou neurologických funkcí (Zhu *et al.* 2016).

Také diabetes mellitus může být spojen s poruchami kognitivních funkcí a paměti, mozkovou atrofií a zvýšeným rizikem demence. Podávání SAB potkanům, u kterých byl diabetes mellitus vyvolán pomocí streptozotocinu, vedlo ke zlepšení učení a paměti, což se projevilo v testu pasivního vyhýbání. U pokusných zvířat, kterým byla podávána SAB, bylo dále zjištěno menší množství malondialdehydu v hipokampu než u kontrolní skupiny. Jeho koncentrace je v hipokampu u diabetických zvířat výrazně zvýšená. Lze tedy předpokládat, že ochranný vliv SAB souvisí s její schopností snižovat oxidační stres a bránit peroxidaci lipidů (Baluchnejadmojarad *et al.* 2014).

Kardioprotektivní účinek kyseliny salvianolové B v kombinaci s ginsenosidem Rg1 byl zkoumán u potkanů, kterým byl uměle navozen infarkt myokardu. Ginsenosid Rg1 se nachází v ženšenu nepravém (*Panax notoginseng*) a je o něm známo, že podporuje angiogenezi. Podávání SAB v kombinaci s ginsenosidem Rg1 u těchto potkanů vedlo ke zlepšení srdeční kontraktility. Farmakologický výzkum ukázal, že kyselina salvianolová B se zaměřuje na rozšíření krevních cév, zatímco ginsenosid Rg1 se účastní hlavně v ochraně kardiomyocytů (Deng *et al.* 2015).

1.37. Sanggenon G

Sanggenon G (obr. 53) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{40}H_{38}O_{11}$.



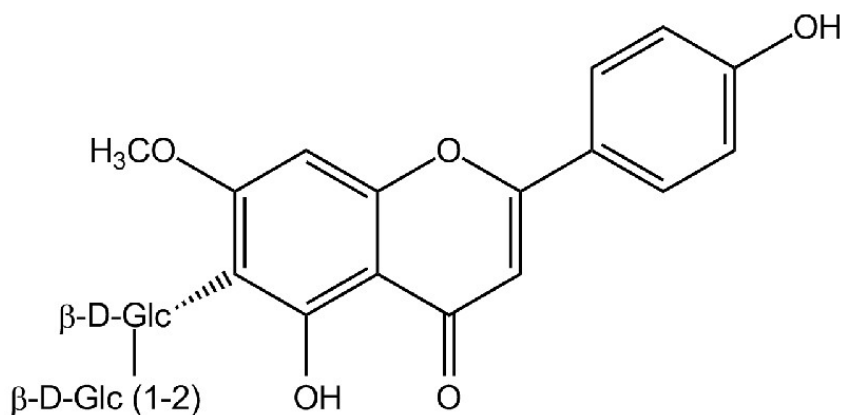
Obrázek 53: Molekulární struktura sanggenonu G

Sanggenon G je nový, slibný a přírodní inhibitor antiapoptického proteinu XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein). U transgenní leukemické buněčné linie (MolT3, T-ALL) exprimující XIAP ve vysoké koncentraci zvyšoval sanggenon G citlivost vůči etoposidu. Podobný účinek sanggenonu byl pozorován i u buněčných linií, které endogenně exprimují vysoké množství XIAP. Chemická struktura sanggenonu G může sloužit pro vývoj nových XIAP inhibitorů, které mohou být použity v kombináční terapii ke snížení dávky chemoterapeutických léků a vedlejších účinků terapie (Seiter *et al.* 2014).

Výsledky další studie ukazují, že sanggenon G má účinek podobný antidepressivům. U potkanů se stavem podobným depresi, který byl indukován pomocí fluoxetinu, zlepšila aplikace sanggenonu G v kombinaci s yohimbinem výsledky zátěžových testů. Fluoxetin inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, yohimbin patří mezi antagonisty α_2 -adrenoreceptorů a ovlivňuje seretogenní systém. Mechanismus synergického účinku yohimbinu se sanggenonem G však nebyl dosud přesně stanoven (Lim *et al.* 2016).

1.39. Spinosin

Spinosin (obr. 55) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{28}H_{32}O_{15}$.



Obrázek 55: Molekulární struktura spinosinu

U myšičího modelu, u kterého bylo poškození paměti indukované skopolaminem, byl zkoumán účinek spinosinu na paměť. Tento účinek byl měřen užitím experimentálních metod jako je test pasivního vyhýbání, Morrisovo vodní bludiště (testování dlouhodobé paměti) a bludiště ve tvaru Y (testování krátké paměti). Spinosin významně zlepšoval poškození paměti vyvolané skopolaminem v těchto testech. Pozitivní účinek spinosinu na skopolaminem vyvolané poškození paměti byl však potlačen podáním 8-hydroxy-2-(di-*N*-propylamino)tetralinu, což je agonista serotoninového receptoru 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptamine receptor 1A). Lze tedy předpokládat, že spinosin působí jako antagonist tohoto receptoru. Výsledky studie dále naznačují, že antagonistický vliv spinosinu na receptor 5-HT_{1A} úzce souvisí s fosforylací ERK nebo CREB (cAMP response element-binding protein) v hipokampu (Jung, I. H. *et al.* 2014).

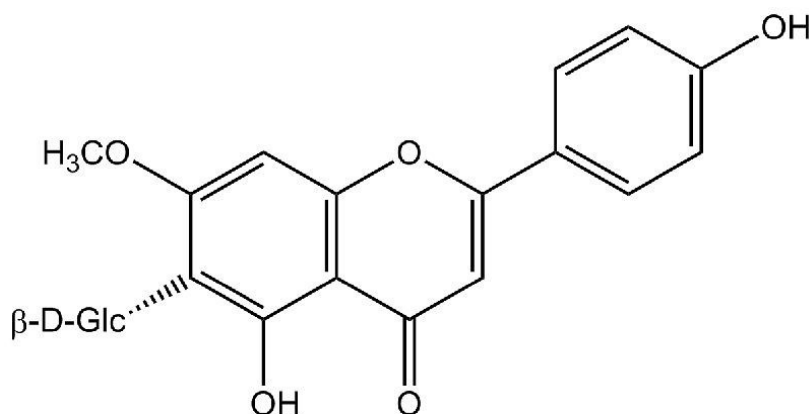
V další studii byl u myšičí zkoumán vliv spinosinu na poškození paměti vyvolané injekčním podáním oligomeru amyloidu β_{1-42} ($A\beta$ O). Pomocí testu pasivního vyhýbání a bludiště tvaru Y bylo zjištěno, že dlouhodobé podávání spinosinu vede ke zmírnění tohoto poškození. Spinosin také brání aktivaci gliových buněk, která je vyvolaná působením $A\beta$ O. Aktivované astrocyty a mikroglie patří mezi markery patologického stavu v centrální nervové soustavě a jsou aktivovány v mozku trpícím Alzheimerovou chorobou. Aktivované gliové buňky uvolňují zánětlivé mediátory, jako jsou superoxid, oxid dusnatý a cytokiny. Po injekci $A\beta$ O bylo u myšičí pozorováno významné zvýšení

aktivovaných astrocytů a mikroglíí. Po aplikaci spinosinu pak došlo ke snížení imunoreaktivity u těchto buněk (Ko *et al.* 2015).

Pomocí myšího modelu bylo také prokázáno, že spinosin vykazuje anxiolytické účinky. Chování myší bylo zkoumáno hodinu po požití spinosinu v testech zahrnujících vyvýšené křížové bludiště, test otevřeného pole, test spontánní aktivity a test, který využívá box se světlými a tmavými kouty (light/dark box). Výsledky u těchto pokusů ukázaly, že spinosin působí anxiolyticky bez zjevných nežádoucích účinků. Účinek spinosinu byl v těchto testech blokován působením flumazenilu, což je antagonist receptoru pro GABA_A a působením sloučeniny WAY-100635, která působí jako antagonist receptoru 5-HT_{1A} a lze tedy předpokládat, že spinosin působí na benzodiazepinové a serotoninové receptory (Liu *et al.* 2015).

1.40. Swertisin

Swertisin (obr. 56) patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec C₂₂H₂₂O₁₀.



Obrázek 56: Molekulární struktura swertisinu

Swertisin by mohl pomoci při prevenci a léčbě diabetu. Schopnost swertisinu indukovat tvorbu nových β -buněk z buněk progenitorových byla zjištěna u myších buněk mlPC, lidské pankreatické buněčné linie panc-1 a byla následně ověřena u myši, u které byla provedena částečná pankreatomie (Dadheech *et al.* 2015).

Studie ukazuje, že swertisin u myši zlepšuje zhoršení paměti vyvolané skopolaminem. Bylo zjištěno, že swertisin se váže na adenosinový A₁ receptor, což je jeden z nových

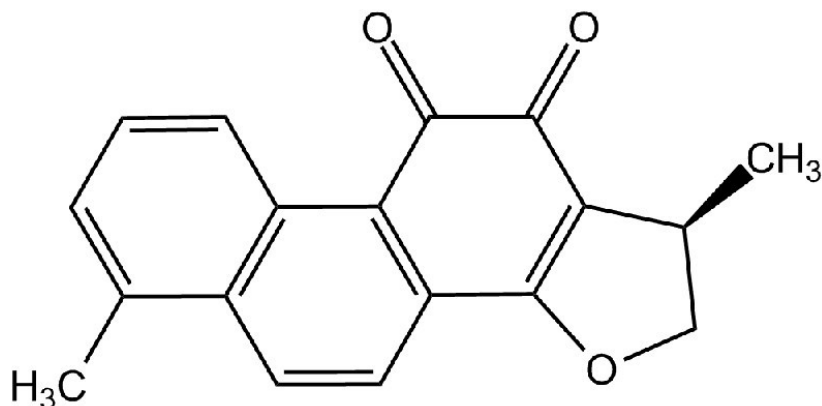
cílů při léčbě Alzheimerovy choroby. A_1 receptor je exprimován v centrální nervové soustavě. V neuronech se nachází na synapsích, kde ovlivňuje uvolňování různých neurotransmiterů včetně glutamátu a acetylcholinu. Při pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že zablokování tohoto receptoru vede ke zlepšení kognitivních funkcí pravděpodobně díky zvýšenému uvolňování acetylcholinu. Kromě vazby na A_1 receptor vedla aplikace swertisinu u myši ke zvýšení hladiny fosforylované proteinkinasy A a transkripčního faktoru CREB, který má také pozitivní vliv na procesy spojené s pamětí. Swertisin by tak díky svému mechanismu účinku mohl pomoci při léčbě kognitivních dysfunkcí, jako je například Alzheimerova choroba (Lee, H. E. *et al.* 2016).

Swertisin by také mohl být potencionální prostředek k léčbě neuropsychiatrických poruch, zejména schizofrenie. Pozitivní účinky swertisinu byly zjištěny u myši s glutamátergní dysfunkcí neurotransmise. Antipsychotické účinky swertisinu pravděpodobně souvisí s Akt-GSK- 3β signální dráhou, o které je známo, že snížená hladina proteinkinasy B a fosforylované GSK- 3β byla zjištěna post mortem v mozku lidí trpících schizofrenií. U myši s glutamátergní dysfunkcí vedlo podávání swertisinu ke zvýšení koncentrace fosforylované proteinkinasy B i GSK- 3β v prefrontální mozkové kůře (Oh *et al.* 2017).

1.41. Tanshinony

1.41.1. Dihydrotanshinon

Dihydrotanshinon (obr. 57) patří mezi chinony. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{18}H_{14}O_3$.



Obrázek 57: Molekulární struktura dihydrotanshinonu

Dihydrotanshinon vykazuje významný protinádorový účinek proti kolorektálnímu karcinomu *in vitro* i *in vivo*. Tento účinek byl zkoumán v buněčné linii kolorektálního karcinomu HCT116 *in vitro* a u myšního xenoimplantátu kolorektálního karcinomu *in vivo*. Bylo zjištěno, že dihydrotanshinon vyvolává u nádorových buněk jak apoptózu tak autofagii. *In vitro* bylo pozorováno uvolnění apoptózy indukujícího faktoru (AIF, apoptosis-inducing factor) a cytochromu c z mitochondrií, zároveň s translokací Bcl-XL a Bax a aktivací kaspas-3 a 9. Dále dihydrotanshinon zvyšoval akumulaci LC3B-II a degradaci p62 u buněk HCT116. LC3B-II se účastní tvorby autofagosomu, zatímco p62 je protein vázající ubiquitin, který spojuje proteiny s autofagosomem a jeho koncentrace při autofagii významně klesá. LC3B-II a protein p62 jsou považovány za markery autofagie. Tyto účinky byly potvrzeny i u *in vivo* xenoimplantátu, kdy byly buňky HCT116 transplantovány myším (Wang, L. *et al.* 2015).

Dihydrotanshinon I inhibuje aktivitu NF- κ B a tak i dalších faktorů regulovaných NF- κ B, které jsou spojeny s antiproliferativními, proapoptickými, antiinvasivními, antiangiogenními a protizánětlivými účinky. U buněčné linie HeLa bylo zjištěno, že dihydrotanshinon I účinně potlačuje aktivaci NF- κ B vyvolanou působením TNF- α . Dihydrotanshinon I u těchto buněk inhiboval fosforylaci a degradaci I κ B a také

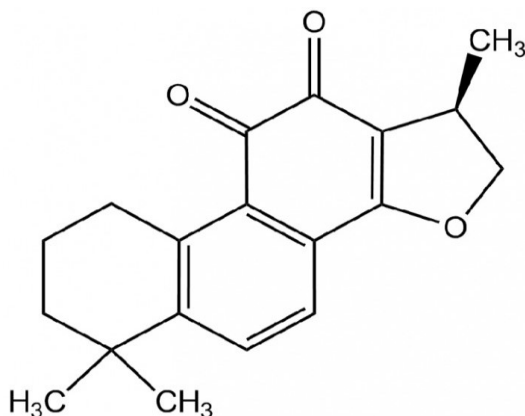
fosforylaci a translokaci p65 do jádra. Dihydrotanshinon I potlačoval expresi genů spojených s apoptózou (cIAP-1 a FLIP), proliferací (COX-2), invazivitou nádoru (MMP-9) a angiogenezí (VEGF). Došlo také ke snížení množství hlavních prozánětlivých cytokinů (IL-6 a MCP1- monocyte chemoattractant protein 1). Výsledky byly potvrzeny také *in vivo*, kdy dihydrotanshinon I inhiboval růst HeLa buněk v xenoimplantátu (Wang, F. *et al.* 2015).

Protinádorový účinek dihydrotanshinonu I může dále souviset s jeho schopností inhibovat syntézu faktoru HIF-1 α , což bylo prokázáno ve stejné nádorové buněčné linii (HeLa). V provedené studii dihydrotanshinon I zřetelně inhiboval proliferaci HeLa buněk prostřednictvím zastavení buněčného cyklu v G1 fázi a inhiboval aktivitu HIF-1 α a produkci VEGF (Li, J. *et al.* 2015).

Dihydrotanshinon I může mít také protizánětlivý účinek, který byl zkoumán na žírných buňkách izolovaných z kostní dřene myši. Tyto buňky byly stimulovány pomocí IgE. Bylo zjištěno, že dihydrotanshinon I inhibuje tvorbu leukotrienu C₄ (LTC₄) a prostangladinu D₂ (PGD₂) a také brání degranulaci žírných buněk. Podrobné zkoumání mechanismu účinku ukázalo, že dihydrotanshinon I inhibuje fosforylaci kinasy Syk (Spleen tyrosine kinase) a ovlivňuje tak další, s touto kinasou spojené procesy, mezi které patří právě tvorba LTC₄, PGD₂ a degranulace žírných buněk (Li, X. *et al.* 2015).

1.41.2. Kryptotanshinon

Kryptotanshinon (obr. 58) patří mezi chinoidní diterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec C₁₉H₂₀O₃.



Obrázek 58: Molekulární struktura kryptotanshinonu

Výsledky naznačují, že kryptotanshinon je účinný proti nádorovým buňkám tím, že inhibuje transkripční faktor STAT3. Inhibice transkripčního faktoru STAT3 vyvolala apoptózu v lidských buněčných liniích karcinomu prostaty DU145, které obsahovaly aktivovaný STAT3. U této buněčné linie bylo zjištěno, že kryptotanshinon inhibuje fosforylaci STAT3, a to vede k následnému snížení exprese cyklinu D1, survininu a proteinu Bcl-XL. Podrobnější experimenty a počítačové modelování ukázalo, že kryptotanshinon se pravděpodobně váže k SH2 (Src-homology 2 domain) doméně STAT3 a brání tak tvorbě jeho dimerů a následnému přemístění do jádra. Zajímavé je, že kryptotanshinon specificky inhibuje STAT3, ale nikoliv jiné proteiny z rodiny STAT. Dle dalších zjištění kryptotanshinon neovlivňuje expresi STAT3. Podle těchto výsledků je kryptotanshinon specifičtější inhibitor STAT3 než předchozí hlášené malé molekuly (Shin *et al.* 2009).

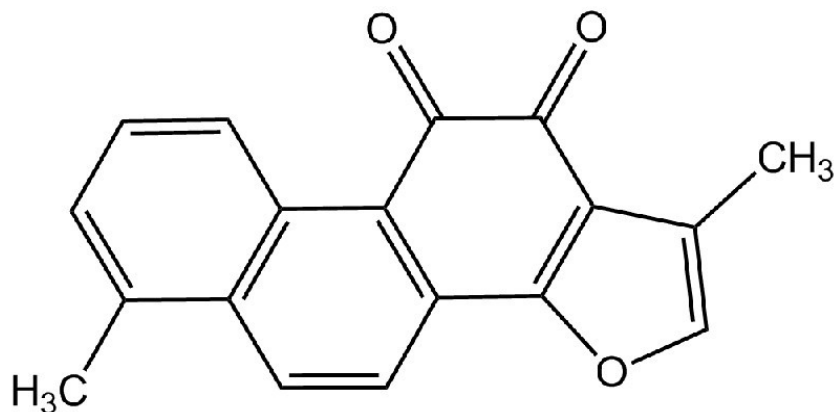
U myších preadipocytů (3T3-L1, myší embryonální fibroblasty) bylo zjištěno, že kryptotanshinon inhibuje fosforylaci transkripčního faktoru STAT3 v časné fázi adipogeneze. STAT3 hraje významnou roli v adipogenezi, kdy snižuje expresi PPAR γ . Kryptotanshinon dále inhibuje některé další klíčové adipogenní transkripční faktory a naopak indukuje některé negativní regulátory. Kryptotanshinon může být využit samostatně nebo společně s dalšími extrakty z kořene *Salvia miltiorrhiza* u metabolických onemocnění, jako je obezita (Rahman *et al.* 2016).

V další studii kryptotanshinon inhiboval růst nádorových buněk H446 (buňky malobuněčného karcinomu plic) a proliferaci CD4⁺ T-lymfocytů pocházejících z myši s neléčeným tumorem. Kryptotanshinon také zvyšoval cytotoxicitu CD4⁺ T-buněk prostřednictvím aktivace dráhy JAK2/STAT4. Podobně kryptotanshinon aktivoval apoptózu u buněčné linie chronické myeloidní leukemie (K562) působením na JAK3/STAT3/5 signální dráhu (Man *et al.* 2016).

V jiné studii vědci naznačili, že kryptotanshinon má slibnou budoucnost v léčbě akné. Při testech na králících vykazoval gel obsahující kryptotanshinon lepší účinek proti akné než konvenční gel (Yu, Z. *et al.* 2016).

1.41.3. Tanshinon I

Tanshinon I (obr. 59) patří mezi chinoidní diterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{18}H_{12}O_3$.



Obrázek 59: Molekulární struktura tanshinonu I

Protinádorový účinek tanshinonu I byl zkoumán u vysoce invazivní buněčné linie lidského plicního adenokarcinomu CL1-5. Bylo zjištěno, že tanshinon I inhibuje migraci, invazivitu a aktivitu gelatinasy u CL1-5 buněk, které byly stimulovány pomocí média kondiciovaného makrofágy. Kondiciované médium bylo připraveno inkubací monocyto/makrofágové buněčné linie (THP-1) s forbol-myristát-acetátem. Bylo zjištěno, že makrofágy kondiciované médium indukuje v buňkách CL1-5 expresi interleukinu-8, což je angiogenní faktor uplatňující se při tvorbě metastáz, zatímco tanshinon I tuto expresi silně inhibuje. Tanshinon I u CL1-5 buněk dále snižoval aktivitu promotoru VEGF a jeho expresi na úrovni mRNA. Pomocí microarray analýzy bylo zjištěno, že protinádorové účinky tanshinonu I jsou kromě interleukinu-8 spojeny také s RAS/MAPK a RAC1 (RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1) signální kaskádou. Protinádorové účinky tanshinonu I byly potvrzeny i *in vivo* u nádorového xenoimplantátu u myši (Lee *et al.* 2008).

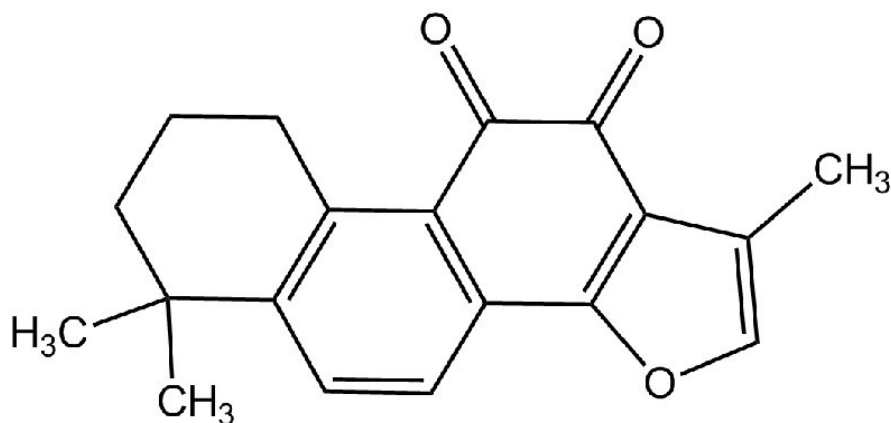
V další studii bylo prokázáno, že tanshinon I inhibuje proliferaci plicní nádorové buněčné linie H1299 tím, že u těchto buněk indukuje apoptózu a způsobuje zastavení buněčného cyklu v S fázi. Experimenty ukázaly, že cílem tanshinonu I je serin/threoninová proteinkinasa Aurora A, jejíž zvýšená exprese byla zjištěna u několika typů rakoviny. Bylo také prokázáno, že zastavení buněčného cyklu v S fázi, ke kterému dochází vlivem tanshinonu I, souvisí se sníženou úrovní exprese CDK-1, CDK-2 a

cyklinu B. Tanshinon I dále inhiboval expresi antiapoptického faktoru Bcl a zvyšoval expresi proapoptického faktoru Bax. Studie na myších dále potvrdily, že tanshinon I výrazně snižuje konečnou hmotnost nádoru, inhibuje proliferaci nádorových buněk, indukuje u nich apoptózu a působí proti angiogenezi. Tanshinon I v pokusech na zvířatech nevykazoval žádné výraznější nežádoucí účinky a neměl vliv ani na příjem potravy nebo tělesnou hmotnost (Li, Y. *et al.* 2013).

V další studii byl připraven derivát tanshinonu I (aldehyd tanshinonu I) s antibakteriálními vlastnostmi. *In vitro* byl zjištěn synergický účinek tohoto derivátu s β -laktamovými a aminoglykosidovými antibiotiky. Výsledky ukázaly, že vykazuje bakteriostatické, ale nikoliv baktericidní účinky. U myší zvyšoval účinek streptomycinu a ampicilinu proti *S. aureus*. Pilotní studie ukázaly, že tento derivát pravděpodobně poškozuje integritu bakteriální buněčné membrány a umožňuje tak vstup antibiotik do bakteriální buňky (Wang, D. *et al.* 2016).

1.41.4. Tanshinon IIA

Tanshinon IIA (obr. 60) patří mezi chinoidní diterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{19}H_{18}O_3$.



Obrázek 60: Molekulární struktura tanshinonu IIA

Tanshinon IIA vykazoval účinek v různých nádorových buňkách, včetně leukemických buněk (Liu *et al.* 2006), buněk rakoviny prsu (Su a Lin 2008), buněk rakoviny tlustého střeva (Su *et al.* 2008) a buněk hepatocelulárního karcinomu (Yuan *et al.* 2004, Yuxian *et al.* 2009). *In vitro* byl zkoumán vliv tanshinonu IIA na maligní buňky rakoviny

žaludku (SGC7901). Výsledky ukázaly, že aplikace tanshinonu IIA u těchto buněk vedla k inhibici jejich proliferace, indukci apoptózy, snížení jejich počtu v S fázi a zvýšení počtu v G0/G1 fázi. Vlivem tanshinonu IIA došlo také ke zvýšení citlivosti buněk vůči doxorubicinu a 5-fluoruracilu a ke snížení migrační a invazivní schopnosti (Xu, M. *et al.* 2013).

V další studii byl zkoumán účinek tanshinonu IIA na lidskou buněčnou linii adenokarcinomu žaludku (AGS). Pomocí proteomické analýzy bylo zjištěno, že vlivem tanshinonu IIA dochází v nádorových buňkách ke snížení glukóza-6-fosfátisomerasy a B řetězce L-laktátdehydrogenasy. Je známo, že inhibice metabolismu glukózy může vést k buněčnému stresu včetně nedostatku živin a poškození DNA. Glukóza-6-fosfát-izomerasa, která katalyzuje reverzibilní přeměnu glukózy-6-fosfát na fruktózu-6-fosfát je označována také jako faktor stimuluující pohyblivost nádorových buněk (autocrine motility factor) a přispívá tak k růstu nádoru a tvorbě metastáz. Bylo také zjištěno, že glukóza-6-fosfát-izomerasa inhibuje expresi kaspasy-9 a apoptického aktivačního faktoru 1 (Apaf-1, apoptotic protease activating factor 1), čímž zvyšuje odolnost nádorových buněk vůči apoptóze. Dále bylo zjištěno, že tanshinon IIA snižuje expresi B-řetězce laktátdehydrogenasy, což je enzym, který katalyzuje přeměnu laktátu na pyruvát. U tanshinonu IIA tak lze předpokládat jeho působení na Warburgův efekt v nádorových buňkách (Lin *et al.* 2015).

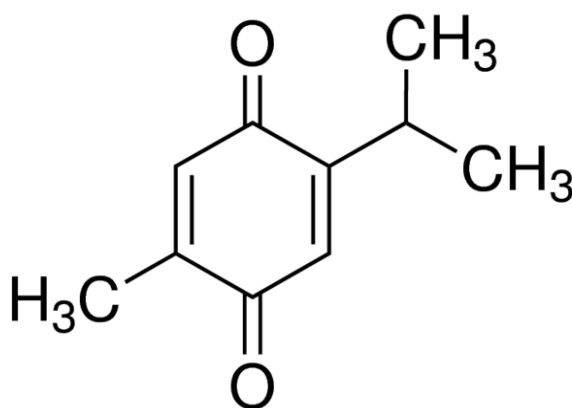
Další studie zkoumala účinek tanshinonu IIA na buněčný model diabetické nefropatie (buněčná linie HBZY-1) a také u potkanů, u kterých byla diabetické nefropatie vyvolána působením streptozotocinu. Bylo zjištěno, že tanshinon IIA inhibuje proliferaci buněk HBZY-1 tím, že inhibuje expresi TGF- β a transkripčního faktoru p65 jak na úrovni mRNA, tak i proteinu. Snížená exprese TGF- β a p65 byla zaznamenána i u potkanů s diabetickou nefropatií. U potkanů, kterým byl podáván tanshinon IIA, bylo dále zaznamenáno mírnější poškození ledvin a nižší obsah proteinů v moči než u kontrolní skupiny (Chen *et al.* 2014).

U potkanů, u kterých byl pomocí streptozocinu vyvolán diabetes mellitus, byl zkoumán také kardioprotektivní účinek tanshinonu IIA. Bylo zjištěno, že podávání tanshinonu IIA u těchto potkanů vedlo ke zvýšení exprese endoteliální synthasy oxidu dusnatého (eNOS) jak na úrovni mRNA, tak i proteinu a pozorována byla i zvýšená tvorba oxidu

dusnatého. Podávání tanshinonu IIA dále zlepšilo relaxaci hladké svaloviny u hrudní aorty potkana za normálních podmínek i při diabetu. Tyto výsledky podporují možnou roli tanshinonu IIA při udržování endoteliální homeostázy. Tanshinon IIA inhiboval degradaci eNOS a snižoval ubikvitinaci eNOS obojí indukované vysokou hladinou glukózy. Tyto výsledky naznačují možné využití tanshinonu IIA v terapii kardiovaskulárních komplikací diabetu (Li, Y.-H. *et al.* 2015).

1.42. *Thymochinon*

Thymochinon (obr. 61) patří mezi monoterpeny. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{10}H_{12}O_2$.



Obrázek 61: Molekulární struktura thymochinonu

Hemoragická cystitida patří mezi závažné vedlejší účinky cyklofosfamidu. U myši, u kterých byla hemoragická cystitida vyvolána aplikací cyklofosfamidu, vedlo intraperitoneální podávání thymochinonu k ochraně před tímto nežádoucím účinkem. Bylo zjištěno, že thymochinon zvyšuje expresi Nrf2 a aktivuje tak jeho signální dráhu. Aplikace thymochinonu dále vedla ke snížení oxidačního stresu a ochraně pokusné myši před poškozením DNA způsobené cyklofosfamidem (Gore *et al.* 2016).

In vitro bylo prokázáno, že thymochinon je schopen ovlivnit srážlivost krve. Při pokusech s lidskou krví zdravých jedinců vykazoval thymochinon pouze slabé antikoagulační účinky. U nádorových pankreatických buněk však thymochinon způsoboval výrazné snížení koagulace, která byla vyvolána působením tkáňového faktoru (Muralidharan-Chari *et al.* 2016).

U potkanů, u kterých byla Alzheimerova choroba vyvolána intraperitoneálním podáním LPS, vykazoval thymochinon při podání společně s PNU-120596 synergický účinek. PNU-120596 patří mezi pozitivní alosterické modulátory nikotinového acetylcholinového receptoru $\alpha 7$, což je receptor, jehož úbytek je spojen s rozvojem Alzheimerovy choroby (Ibrahim Abdel Fattah *et al.* 2016).

U třech buněčných linií rakoviny žaludku (HGC27, BGC823 a SGC7901) byla zkoumána schopnost thymochinonu indukovat apoptózu. Thymochinon inhiboval fosforylaci a genovou expresi STAT3. Thymochinon také inhiboval fosforylaci kinas JAK2 a c-Src (protoonkogen). Dále thymochinon snižoval expresi genů regulovaných STAT3 jako jsou cyklin D, Bcl-2, survivin, VEGF a také aktivoval kaspasy-3, 7, 9. Tyto *in vitro* výsledky byly potvrzeny u xenoimplantátu nádoru *in vivo*, kdy intraperitoneální aplikace thymochinonu u myši vedla k významnému snížení velikosti a hmotnosti nádoru ve srovnání s neléčenou skupinou myši, čímž se potvrdil protinádorový účinek thymochinonu (Zhu, W.-Q. *et al.* 2016).

Další studie zkoumala vliv kombinace thymochinonu a resveratrolu na nádorové onemocnění prsu. Resveratrol (*trans*-3,4',5-trihydroxystilben) je polyfenol a přírodní antioxidant, který vykazuje protizánětlivé, antioxidační, chemoterapeutické účinky a působí proti kancerogenezi. Kombinace thymochinonu a resveratrolu ukázala schopnost inhibovat růst buněk *in vitro* u buněčných linií (EMT6/P, MCF-7 a T47D) i *in vivo* u myši s xenoimplantátem buněčné nádorové linie EMT6/P. Thymochinon u nádorových buněk vyvolával apoptózu a inhiboval expresi VEGF (Alobaedi *et al.* 2017).

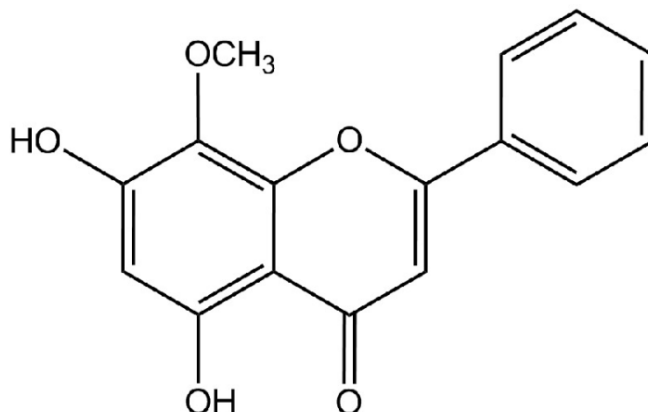
Použití thymochinonu v klinické fázi je nemožné kvůli jeho hydrofobním vlastnostem. Tento problém může vyřešit jeho zapouzdření do lipidových nanočástic, což ovšem může ovlivnit jeho farmakologické vlastnosti. *In vitro* studie prokázala antiproliferativní aktivitu zapouzdřeného thymochinonu vůči buněčným liniím rakoviny prsu (MDA-MB-231 a MCF7) a děložního čípku (HeLa a SiHa). V *in vitro* studii (Balb/c myši) bylo dále zjištěno, že navázání thymochinonu na lipidový nosič minimalizuje toxické účinky této sloučeniny (Ong *et al.* 2016).

Lepší biologické dostupnosti thymochinonu může být dosaženo také jeho navázáním na nanočástice (Bhattacharya *et al.* 2015) či nanogel (Dehghani *et al.* 2015). Dále bylo

zjištěno, že thymochinon u pokusných zvířat vykazuje protinádorovou aktivitu již ve velmi malých koncentracích (< 10 mg/kg) (Asaduzzaman Khan *et al.* 2017).

1.43. Wogonin

Wogonin (obr. 62) je aglykon wogonosidu, patří mezi flavonoidy. Sloučenina má molekulový vzorec C₁₆H₁₂O₅.



Obrázek 62: Molekulární struktura wogoninu

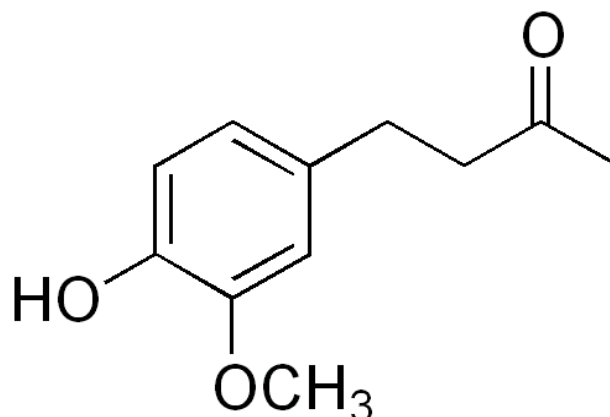
U wogoninu byla prokázána schopnost *in vitro* indukovat apoptózu u celé řady různých nádorových buněčných linií a také *in vivo* u xenoimplantátu, kdy byl lidský nádor transplantován myši. Pokusy na lidských leukemických buněčných liniích ukázaly, že wogonin působí jako inhibitor CDK-9 a brání fosforylaci RNA polymerasy II, což vede ke snížení syntézy RNA a následně také antiapoptického proteinu Mcl-1 (myeloid cell leukemia 1 protein). Bylo zjištěno, že účinek wogoninu je vyšší u maligních lymfocytů než u lymfocytů zdravých (Polier *et al.* 2011).

Antileukemický účinek wogoninu byl prokázán i u myši, kterým byly intraperitoneálně aplikovány leukemické buňky (buněčná linie WEHI-3). Injekční podávání wogoninu těmto myším vedlo k jejich vyšší tělesné váze a delšímu přežití na rozdíl od kontrolní skupiny myši, kterým wogonin nebyl podáván. Analýza myších leukocytů následně prokázala, že podávání wogoninu zvýšilo populaci T a B-lymfocytů (Lin *et al.* 2013).

Wogonin v další studii vykazoval protizánětlivý a chondroprotektivní účinek. U osteoartritických chondrocytů a chrupavkových explantátů vedla aplikace wogoninu k potlačení oxidačního stresu, zánětu a degračních procesů (Khan *et al.* 2017).

1.44. Zingeron

Zingeron (obr. 63) patří mezi fenoly. Sloučenina má molekulový vzorec $C_{11}H_{14}O_3$.



Obrázek 63: Molekulární struktura zingeronu

Zingeron vykazoval neuroprotektivní účinek *in vivo* v modelu Parkinsonovy choroby u myší, u kterých bylo toto onemocnění vyvoláno injekční aplikací MPTP, a také i *in vitro* u buněčné linie neuroblastomu (BE(2)-M17). Bylo zjištěno, že zingeron zvyšuje expresi vezikulárního transportéru monoaminů 2 (VMAT2), což je transportér, který je nezbytný pro transport monoaminových neurotransmiterů včetně dopaminu z cytosolu do synaptických vezikul a usnadňuje uvolnění neurotransmiterů do synaptických štěrbin. VMAT2 má také významnou roli při ochraně buněk před neurotoxiny. Hromadění MPP^+ (metabolit MPTP) v cytosolu způsobuje buněčnou smrt, avšak VMAT2 může transportovat MPP^+ do buněčných vezikulí, snížit tak jeho koncentraci v cytosolu a ovlivnit tak buněčnou smrt. Je známo, že aktivace signálních drah ERK anebo proteinkinasy B hraje důležitou roli v buněčném přežívání. Předpokládá se, že aktivace těchto signálních drah může být strategií k ochraně před neurodegenerativními chorobami. V této studii bylo prokázáno, že MPP^+ inaktivuje signální dráhu ERK, zatímco zingeron naopak tuto dráhu aktivuje. Další experimenty naznačují, že ERK může aktivovat činnost promotoru VMAT2 a stimulovat jeho expresi. Bylo také zjištěno, že zingeron zvyšuje přežívání neuronů, aniž by ovlivnil zánět nervové tkáně či tvorbu ROS (Choi *et al.* 2015).

Vliv zingeronu na oxidativní poškození tenkého střeva vlivem cisplatinou byl zkoumán u potkanů. Ve studii zjistili, že zingeron snižuje cisplatinou vyvolanou aktivaci signální

dráhy NF- κ B. U pokusných zvířat, kterým byl do vody každý den přidáván zingeron, bylo zjištěno také nižší množství TNF- α a oxidu dusnatého než u skupiny kontrolní. Výsledky ukazují, že zingeron nemá pouze antioxidační účinek spočívající v potlačení ROS, ale i protizánětlivý účinek související se snížením exprese NF- κ B a TNF- α (Rehman *et al.* 2015).

V další studii byl zkoumán ochranný vliv zingeronu na akutní selhání ledvin, které bylo vyvolané u myši působením LPS. Je známo, že zánětlivé cytokiny hrají důležitou roli v patogenezi akutního selhání ledvin. Zingeron u pokusných zvířat snižoval množství dusíku močoviny (BUN, blood urea nitrogen) a kreatininu v séru. Dále také významně snižoval působením LPS zvýšenou koncentraci TNF- α , IL-1 β a IL6 v séru i ve tkáni ledvin. Hlavním receptorem pro LPS je TLR4 receptor, u něhož bylo prokázáno, že jeho signální dráha má souvislost se zánětem ledvin (Song *et al.* 2016).

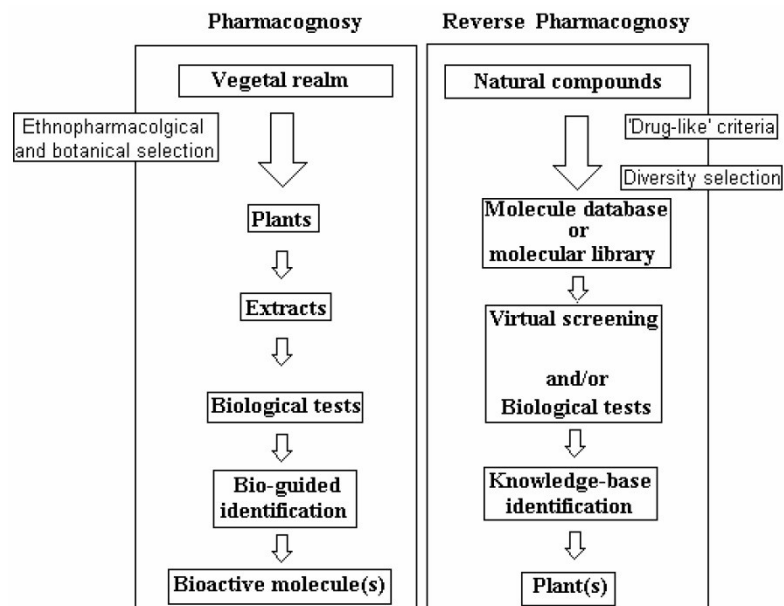
Cílem další studie bylo zjistit, zda zingeron zlepšuje poškození jater a ledvin vyvolané toxicitou ethanolu u potkanů. Ethanolem vyvolaná hepatocytotoxicita je indikována zvýšenou aktivitou aspartátaminotransferasy, alaninaminotransferasy, alkalické fosfatasy, laktátdehydrogenasy a bilirubinu v krvi, což naznačuje zvýšenou permeabilitu, nekrózu a poškození hepatocytů. Podávání zingeronu pokusným zvířatům vedlo ke snížení aktivity aminotransferas, γ -glutamyltransferasy a celkového bilirubinu téměř ke kontrolním hodnotám. Zingeron dále u pokusných zvířat zabránil vzniku hypoalbuminémie. U potkanů, kterým byl podáván ethanol, byla také pozorována zvýšená aktivita alkoholdehydrogenasy a snížená aktivita aldehyddehydrogenasy. To znamená, že poškozené hepatocyty mají větší schopnost oxidovat ethanol a menší schopnost odstraňovat acetaldehyd než zdravé hepatocyty. Každodenní podávání zingeronu významně redukovalo aktivitu alkoholdehydrogenasy a zvýšilo aktivitu aldehyddehydrogenasy v játrech. Zvýšené parametry jako močovina v séru, kyselina močová a kreatinin jsou markery poškození ledvin a jsou způsobené zvýšenou produkcí acetaldehydu. Po podání zingeronu došlo k významné normalizaci hodnot, což naznačuje, že zingeron chrání funkční kapacitu ledvin před toxicitou ethanolu. Histopatologická analýza jater a ledvin odpovídala biochemickým nálezům (Mani *et al.* 2016).

Diskuze

Léčivé rostliny patří mezi léčiva přírodního původu a jsou využívány od pradávna. Jejich účinky jsou tak ověřeny staletými empirickými zkušenostmi. V současné době si věda klade za cíl poznat příčiny a mechanismus terapeutického účinku těchto tradičně využívaných rostlin. Dochází tak k objevování nových obsahových látek a jejich doposud neznámých účinků. Použití izolovaných biologicky aktivních látek je předmětem mnoha výzkumů, klinických a toxikologických testů.

Pro využití rostlin tradiční čínské medicíny jako zdroje nových biologicky aktivních látek hovoří také skutečnost, že velká část dnešních moderních léků je odvozena od biologicky aktivních látek rostlinného původu. Například kyselina acetylsalicylová (bolest, horečka, zánět), galantamin (Alzheimerova choroba), paklitaxel (cytostatikum), vinkristin (cytostatikum), berberin (bakteriální průjem, ovlivňuje hladinu glukózy v krvi), morfin (analgetikum) a chinin (antimalarikum).

Vývoj nového léku je dlouhý a nákladný proces. Stanovení *in vivo* aktivity přírodního léčiva je také velmi náročné. V současné době se využívá i přístup, který je v některých vědeckých pracích označován jako tzv. reverzní farmakognozie. Reverzní farmakognozie se zaměřuje na nalezení nových biologických cílů pro přírodní sloučeniny a snaží se o identifikaci přírodních zdrojů, které obsahují biologicky aktivní látky. Reverzní farmakognozie využívá techniky jako je např. testování velkého množství látek (highthroughput screening, HTS) a virtuální screening ve spojení s poznatky o tradičním využití léčivých rostlin. Zatímco farmakognozie se snaží u rostlin identifikovat jejich biologicky aktivní látky, reverzní farmakognozie postupuje od biologicky aktivních látek k rostlinám (obr. 64). Oba přístupy se navzájem doplňují a lze předpokládat, že jejich spojení ve výzkumném procesu tak může přispět k rychlejšímu objevu nových přírodních léčiv (Do a Bernard 2004; Yaseen *et al.* 2007).



Obrázek 64: Rozdíl mezi klasickou farmakognozií a reverzní farmakognozií (Yaseen et al. 2007)

Bylo zjištěno, že ne vždy léčivý účinek rostliny souvisí s konkrétní obsahovou látkou. Za účinkem rostliny může stát jiná látka, kombinace několika látek či součet všech látek obsažených v rostlině. Jindy za léčivý účinek rostliny mohou být odpovědné její metabolity. Účinky, pro které jsou rostliny zmíněné v této diplomové práci využívány v tradiční čínské medicíně, jsou v některých případech shodné s účinkem zde popsaných biologicky aktivních látek (např. arctiin a *A. lappa* nebo kurkumin a *C. longa*). Jindy jsou účinky odlišné nebo podobnost účinků nebyla doposud rozpoznána. Jako příklad lze uvést coixol izolovaný z *Coix lacryma-jobi* jehož účinky nebyly doposud příliš prozkoumány.

Rostlina *Alisma orientalis* se v tradiční čínské medicíně využívá k léčbě hepatitidy a ke snižování cholesterolu v krvi. Alisol A 24-acetát vykazuje protizánětlivé účinky a zmírňuje hepatickou steatózu. Také má potenciál v terapii osteoporózy a revmatoidní artritidy. Alisol B 23-acetát působí proti nealkoholické steatohepatitidě a dal by se i využít v léčbě nádorových onemocnění.

Angelica dahurica se v tradiční medicíně využívá k léčbě respiračních a kožních onemocnění, dále k léčbě bolesti a střevních poruch. Angelicin vykazuje protizánětlivé účinky, je účinný proti gamaherpesviru a mohl by mít potenciál v léčbě rakoviny prostaty. Byakangelicin by mohl být využit k léčbě komplikací diabetu (katarakta, neuropatie) a Alzheimerovy choroby. Imperatorin má antibakteriální a protizánětlivé účinky a mohl by být vhodný pro léčbu sexuální dysfunkce (zejména impotence), křečí, úzkosti, poruch paměti, demence a Alzheimerovy choroby. Imperatorin by mohl být

užitečný i v protinádorové terapii. Oxypeucedanin působí proti arytmií a mohl by pomoci v léčbě rakoviny prostaty.

Arctiin vykazuje protinádorové účinky, mohl by pomoci v léčbě diabetické nefropatie, obezity a alopecie. *Arctium lappa* se taktéž používá k léčbě diabetu a kožních onemocnění.

Artemisinin má prokázaný antimalarický účinek, který se shoduje s použitím *Artemisia annua* k léčbě malárie. Artemisinin a jeho deriváty mají také velmi významnou protinádorovou aktivitu.

Atraktylenolid I a II vykazují také protinádorovou aktivitu. *Atractylis macrocephala* se v tradiční čínské medicíně používá při celkovém oslabení organismu, nechutenství, zvracení a úbytku hmotnosti, což jsou necharakteristické příznaky rakoviny.

Cosmosiin vykazuje antidiabetický a protizánětlivý účinek, mohl by být využit jako anxiolytikum a přírodní kosmetický přípravek na opalování. *Citrus grandis* se v tradiční medicíně užívá při zahlenění, kašli a bolestech žaludku.

Protizánětlivý a antipyretický účinek friedelinu se shoduje s použitím *Codonopsis pilosula* při zánětu ledvin, střev a hořečnatých stavech. Úloha friedelinu v metabolismu glukózy podporuje využití *C. pilosula* v léčbě diabetu, stejně jako antioxidační účinek použití při chronické únavě a léčbě rakoviny. Friedelin by mohl pomoci při léčbě hyperlipidémie a žaludečních vředů, jelikož vykazuje podobné gastroprotektivní účinky jako lék omeprazol.

Schopnost coixenolidu stimulovat produkci polysacharidů u lesklokorky lesklé, houby která je používána jako nutraceutikum, nijak nesouvisí s použitím *Coix lacryma-jobi* v tradiční čínské medicíně, zatímco inhibiční účinek coixolu na produkci a sekreci mucinu vysvětluje tradiční užití této rostliny v léčbě zánětů plic. Mimo jiné coixol podporuje sekreci inzulínu.

Stejně jako *Curcuma longa*, také i kurkumin zlepšuje funkci pankreatu. Působí protizánětlivě a antioxidačně, čehož by se dalo využít v léčbě Alzheimerovy choroby. Kurkumin navíc vykazuje protinádorové účinky u kolorektálního karcinomu, karcinomu pankreatu, prsu, ovarií, prostaty, plic a jater.

Ikarin vykazoval neuroprotektivní účinky u modelu Alzheimerovy choroby a stejně jako *Epimedium sagittatum* pozitivně ovlivňuje nervovou soustavu. Také ikarin vykazuje účinek podobný antidepressivům. Ikarin brání degradaci chrupavky a destrukci kloubů u modelu revmatoidní artritidy a také chrání před osteoporózou způsobenou užíváním

glukokortikoidů, což objasňuje účinek *E. sagittatum*, jež se v čínské medicíně již po tisíce let využívá jako antirevmatický lék.

Evodiamin zlepšuje glukózovou toleranci, což se shoduje se schopností *Evodia rutaecarpa* regulovat hladinu glukózy v krvi. Evodiamin dále ovlivňuje metabolismus lipidů a vyvolává apoptózu u nádorových buněk. Rutaecarpin stejně jako evodiamin působí na metabolismus sacharidů a lipidů.

Gardenosid vykazuje protizánětlivé účinky a působí proti nealkoholické jaterní steatóze, což odpovídá využití *Gardenia jasmoides* v tradiční medicíně v léčbě zánětu. Také geniposid vykazoval u potkanů protizánětlivé účinky, působil proti revmatoidní artritidě a poškození ledvin spojeném s diabetem. Geniposid, podobně jako *G. jasmoides*, by v budoucnu mohl pomoci při léčbě Alzheimerovy choroby. Nově bylo zjištěno možné použití geniposidu u nádorových onemocnění s mnohočetnou lékovou rezistencí.

Možné využití bilobalidu se shoduje s používáním *Ginkgo biloby* v tradiční čínské medicíně k léčbě infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, deprese a poruch paměti. Bilobalid má také potenciál v léčbě Parkinsonovy choroby. Ginkgetin má rovněž potenciál v léčbě Parkinsonovy choroby, ale i chronického zánětu kůže, chorob souvisejících s poruchou metabolismu železa a u různých druhů nádorů (prostaty, ledvin, meduloblastom). Ginkgolid A vykazuje hepatoprotektivní účinky. Ginkgolid B inhibuje tvorbu cyst, obnovuje motorické funkce, chrání před kardiovaskulárními komplikacemi diabetu a má terapeutický potenciál v léčbě Alzheimerovy choroby. Ginkgolid C by mohl být využit k léčbě metabolického syndromu a inzulínové rezistence. Isoginkgetin vykazuje protinádorové účinky a mohl by být užitečný v léčbě Alzheimerovy choroby a inzulínové rezistence. Sciadopitysin má také potenciál v léčbě Alzheimerovy choroby. Sciadopitysin také chrání osteoblasty před poškozením a mohl by sloužit k prevenci rozvoje diabetické osteopatie.

Glycyrrhizin by mohl pomoci s léčbou komplikací metabolického syndromu, jelikož snižuje glykémii, lipidémii a působí antioxidačně a protizánětlivě. Glycyrrhizin také vykazuje antifibrotický a antinociceptivní účinek. Isoliquiritigenin by mohl být užitečný v léčbě rezistentních nádorů a také u poruch rohovky, v léčbě zánětu tukové tkáně a fibrózy u obezity. Liquiritigenin by mohl být použit v terapii Alzheimerovy choroby, rakoviny a degenerativních onemocnění. Mohl by být použit i u osteoporózy nebo zánětlivých stavů. Účinky glycyrrhizinu a isoliquiritigeninu se tak shodují s účinky *G. uralensis*, která se užívá k léčbě zánětlivých onemocnění, diabetu a snižuje hladinu cholesterolu a glukózy v krvi.

Huperzin A vykazuje neuroprotektivní účinky a ovlivňuje také metabolismus glukózy. V budoucnu by mohl sehrát důležitou roli v léčbě epileptických záchvatů. *Huperzia serrata* se v tradiční medicíně používá k léčbě pohmožděnin, otoků, horečky, zánětu, dále se užívá u schizofrenie a myasthenia gravis.

Ligustilid vykazuje protinádorové, antinociceptivní a neuroprotektivní účinky a má tak potenciál v léčbě nádorů, chronické zánětlivé bolesti a u Alzheimerovy choroby. Zatímco *Ligusticum sinuse* se používá při bolestech hlavy, kloubů a zubů, revmatismu a zevně se užívá na akné.

Lonicera japonica se užívá při léčbě revmatoidní artritidy, kdežto lonicerin má potenciál v léčbě infekční artritidy.

Momordicin vykazuje antivirové a hypoglykemické účinky. *Momordica cochinchinensis* dle tradiční čínské medicíny zmírňuje svalové křeče a revmatickou bolest, léčí hemeroidy, modřiny zánět krku, abscesy a vředy.

Beta-ekdyson by mohl být používán k prevenci křehkosti skeletu způsobeného glukokortikoidy a u Alzheimerovy choroby. Kuwanon G by mohl být užitečný u alergického astmatu a v prevenci a terapii Alzheimerovy choroby. Mohl by být použit také u zánětlivých stavů a u diabetických komplikací. Morusin má potenciál v léčbě epileptických záchvatů. Působí proti hepatocelulárnímu karcinomu, karcinomu prostaty a prsu. Sanggenon G vykazuje účinek podobný antidepresivům a mohl by být použit v kombinační terapii ke snížení dávky chemoterapeutických léků a jejich vedlejších účinků. *Morus alba* má protizánětlivé účinky a je v tradiční čínské medicíně používána k léčbě kašle, otoků, dušnosti, diabetu a rakoviny.

Thymochinon vykazuje protizánětlivé a protinádorové účinky. *Nigella sativa* se v tradiční medicíně používá pro léčbu psychiatrických poruch a záchvatů. Léčí astma, alergii, bolest hlavy a zad, horečku, chřipku, úplavici, infekci, hypertenzi a gastrointestinální potíže.

Studie prokázaly antidepresivní, antinociceptivní a protizánětlivé účinky albiflorinu a jeho využití v léčbě žlučových kamenů a při snižování hladin celkového cholesterolu v krvi. Tyto nálezy se shodují s tradičním užitím rostliny *Paeonia lactiflora* při bolestech hlavy, zánětech žlučníku, snižováním hladiny celkového cholesterolu a s jejími protizánětlivými a sedativními účinky.

Perillaldehyd projevil účinek podobný antidepresivům, což souhlasí s využitím *Perilla frutescens* v léčbě deprese. Dále vykazoval antifungální účinek podporující použití

rostliny *P. frutescens* u plísňových infekcí. Perillaldehyd také vykazuje neuroprotektivní účinky.

Obakunon by mohl být prospěšný v prevenci hyperglykémie, svalové atrofie a obezity. Působí i proti nádorovým onemocněním. *Phellodendron amurense* se taktéž využívá ke snížení koncentrace cholesterolu, triacylglycerolů a glukózy v krvi.

Homoplantaginin brání poškození jater a v budoucnu by mohl pomoci v prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob spojených s inzulínovou rezistencí a diabetem. *Plantago asiatica* se užívá při krvácení z nosu, otocích tkání, vnitřním krvácení, průjmu, očních zánětech, nemocech z nachlazení, kašli a zahlenění.

Chrysofanol vykazuje protizánětlivé účinky, zlepšuje procesy spojené s učením a pamětí, a mohl by být užitečný v léčbě retinopatie. Chrysofanol má také protinádorové účinky. Tato zjištění se shodují s antioxidačními a protinádorovými účinky rostliny *Polygonum multiflorum*, pro které je využívána v tradiční čínské medicíně.

Kyselina pachymová by mohla být využita k léčbě nespavosti, rakoviny slinivky břišní a žlučníku a septické kardiomyopatii. *Poria cocos* se využívá k léčbě zánětu, rakoviny, ke zmírnění neklidu mysli, ale například i v kosmetice.

Puerarin má potenciál v léčbě diabetu a jeho komplikací. Dále by se mohl využít v terapii neuropatické bolesti, osteoporózy a u Parkinsonovy choroby. Působí proti poruchám učení a paměti způsobeným chronickou otravou alkoholem. *Pueraria lobata* zlepšuje prokrvení mozku, snižuje hladinu glukózy v krvi a používá se při otravách způsobených alkoholem.

Potenciální využití fycionu je zejména v léčbě nádorových onemocnění, zatímco *Rheum palatum* má využití v léčbě břišních bolestí, u střevních abscesů, hepatitidě, otocích a užívá se také při krvácení z nosu, zvracení krve, poruchách menstruace a při výskytu krve ve stolici. Léčí hnisavé infekce kůže, furunkly a popáleniny.

Dihydrotanshinon vykazuje protizánětlivé účinky a na úrovni buněčných linií byl účinný i proti kolorektálnímu karcinomu a karcinomu děložního čípku. Kyselina salvianolová A vykazuje silné antioxidační účinky a mohla by být využita v léčbě nefrotického syndromu a komplikací diabetu. Kyselina salvianolová B by mohla být využita v léčbě Parkinsonovy choroby, komplikací u diabetu a v léčbě infarktu myokardu. Kryptotanshinon vykazoval protinádorové účinky u buněčných linií karcinomu prostaty, plic a chronické myeloidní leukémie. Mohl by být využit v léčbě metabolických onemocnění. Tanshinon I vykazuje protinádorové účinky u adenokarcinomu a rakoviny plic. Jeho derivát vykazoval antibakteriální účinek.

Tanshinon IIA má také protinádorové účinky. Působí proti adenokarcinomu žaludku a stejně jako kyselina salvianolová A by mohl mít potenciál v léčbě komplikací diabetu. *Salvia miltiorrhiza* se používá k léčbě anginy pectoris, akutní cévní mozkové příhodě a hyperlipidémie. Má protisrážlivé a antibakteriální účinky, posiluje imunitu a krevní oběh, uvolňuje cévy, léčí aterosklerózu a infekce kůže.

Dehydrokostoslakton má protizánětlivé účinky u kožních onemocnění, což může souviset s použitím *Saussurea lappa* k léčbě zánětu. Nicméně dehydrokostoslakton zároveň vykazuje i protinádorové účinky. Baikalein by mohl být použit v prevenci a léčbě neurodegenerativních poruch, zejména Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby, dále v prevenci kardiotoxicity způsobené užíváním doxorubicinu a mohl by chránit před poškozením ledvin způsobeným cisplatinou. Baikalin má potenciál v léčbě rakoviny jater, slinivky břišní a děložního čípku. Také by mohl pomoci s léčbou ADHD, Parkinsonovy choroby, autismu a deprese. Wogonin by mohl být užitečný v léčbě nádorů, jelikož vykazuje antileukemické, protizánětlivé a chondroprotektivní účinky. *Scutellaria baicalensis* zmírňuje záněty a v tradiční medicíně se užívá k léčbě několika druhů rakoviny.

Laktukopikrin vykazuje neuroprotektivní účinky v modelu Alzheimerovy choroby. *Taraxacum mongolicum* slouží v tradiční medicíně k léčbě virových infekčních a zánětlivých onemocnění horních a dolních cest dýchacích, ale i močových cest. Dále se také užívá při chorobách jater, žlučníku a krve.

Gingerol vykazuje renoprotektivní, hepatoprotektivní, antiemetické a antiagregační účinky. Působí protizánětlivě, zmírňuje alergie, obezitu a inzulinovou rezistenci. U indukovaného diabetu vykazoval kardioprotektivní a antihyperglykemické účinky. V modelu Alzheimerovy choroby měl ochranný účinek. Zingeron má naopak potenciál v léčbě Parkinsonovy choroby, vykazuje antioxidační a protizánětlivé účinky. Tato zjištění podporují protizánětlivý účinek *Zingiber officinale* a použití rostliny v tradiční čínské medicíně k léčbě nevolnosti, zvracení, dušnosti, kašle a ke snížení cholesterolu v krvi.

Spinosin vykazuje účinky podobné anxiolytikům, ale také i neuroprotektivní účinky, které by mohly být využity v terapii Alzheimerovy choroby. Swertisin má také potenciál u Alzheimerovy choroby a neuropsychiatrických poruch, jako je například schizofrenie. Mohl by být použit také při prevenci a léčbě diabetu. Rostlina *Ziziphus jujuba* se používá ke zmírnění úzkosti, zachování celkového zdraví, k léčbě furunklu, ekthymu a dětí trpících tyfem. Čaj obsahující *Z. jujuba* zlepšuje spánek.

Velký prostor je v současnosti věnován bezpečnosti přípravků tradiční čínské medicíny. Velké obavy plynou zejména ze skutečnosti, že přípravky tradiční čínské medicíny mohou obsahovat jiné, než deklarované součásti. Přípravky mohou obsahovat toxické složky (Chan *et al.* 1993), rostliny mohou být chybně identifikovány nebo záměrně nahrazeny levnějšími a dostupnějšími alternativami (Ekor 2014). Do přípravků také mohou být přimíchána „konvenční“ léčiva (Gertner *et al.* 1995).

Další problém mohou představovat také interakce a vedlejší nežádoucí účinky. Interakce s léky může být pozitivní, či negativní. Pozitivní interakci vykazuje například kurkumin s cytostatikem oxaliplatinou, u které zvyšuje její účinnost. Evodiamin synergicky působí s protinádorovým antibiotikem doxorubicinem a mohl by tak pomoci při léčbě rezistentních nádorů, stejně jako geniposid, který snižuje expresi P-gp. Naopak nežádoucí interakce s warfarinem byla prokázána u rostlin *Glycyrrhiza uralensis* a *Salvia miltiorrhiza*. Jako další příklad lze uvést byakangelicin, který zvyšuje expresi CYP3A4, což by mohlo vést k interakci s jinými léky, změnit jejich terapeutický účinek nebo způsobit jejich toxicitu. U isoliquiritigeninu bylo zjištěno, že snižuje reprodukční schopnost u myší tím, že inhibuje růst folikulů.

Bylinné směsi jsou k léčbě nemocí používány od pradávna, a proto vědci začali zkoumat jednotlivé rostliny a izolovat z nich účinné látky, aby pochopili mechanismus léčebného účinku rostlin. Přírodní látky se tak často staly základem pro vývoj a výrobu nových léčiv. Největší rozvoj nastal zejména ve vývoji protinádorových a antibakteriálních léků. V posledních letech probíhá analýza rostlin a jejich obsahových látek, které jsou tradičně používány v zemích, jako je Čína a Indie, a jejichž aplikace u lidí je tak dobře zdokumentována. Poznatky o struktuře a biologických vlastnostech jednotlivých přírodních látek mohou být také využity při vyhledávání či přípravě strukturně podobných látek s podobnými nebo ještě lepšími vlastnostmi, jakými je vyšší aktivita, nižší toxicita a lepší biologická dostupnost.

Závěr

Tradiční čínská medicína (TČM) nepoužívá jen léčivé byliny, ale také části lidského těla, zvířecí části a produkty, různé kameny a minerály. TČM má holistický přístup. To znamená, že používá kombinaci bylin k vytvoření směsi, která je silnější než součet individuálních bylin a byliny působí jako jeden celek, přičemž každá bylina plní konkrétní úkol v těle k dosažení harmonie. Tradiční čínská medicína se zaměřuje na podporu těla při návratu do harmonie, která byla narušena. Zatímco západní medicína má tendenci odstraňovat příznaky nemoci. K léčbě používá převážně synteticky vyrobené léky. Avšak některé nemoci neodpovídají na tuto léčbu, jsou nevléčitelné nebo léky mají hodně vedlejších účinků, které mohou být nebezpečné či škodlivé pro lidský organismus. Proto vědci identifikují sloučeniny v čínských rostlinách, které mohou být užitečné při vývoji nových terapeutických prostředků aplikovatelných v západní medicíně.

Zmíněné studie dokazují potenciál sloučenin uvedených v diplomové práci nejen v lékařství, ale i v dalších oborech. Jejich využití je velice široké. Tyto látky mají mimo jiné protinádorové, protizánětlivé, antioxidantní, antinociceptivní, antiapoptické, neuroprotektivní účinky, ale i účinky antivirové a antibakteriální. Mnohé látky jsou účinné v léčbě různých typů rakovin např. rakoviny prostaty, prsu, jater, plic, děložního čípku, vaječníku a dalších. Lze je užívat samostatně, ale i v kombinaci s tradičními léky k dosažení synergického účinku. Dokážou ovlivnit lékovou rezistenci některých nádorů. Například ginkgetin je účinný proti velmi obtížně léčitelnému meduloblastomu. Mezi další onemocnění, u kterých lze použít některé v diplomové práci uvedené biologicky aktivní látky, jsou neurodegenerativní choroby spojené s poruchou kognitivních funkcí, například Alzheimerova a Parkinsonova choroba. Některé sloučeniny (např. albiflorin, baikalín, bilobalid, imperatorin, ligustilid, perillaldehyd) působí i proti dalším psychickým poruchám, jako jsou deprese a úzkost, a také jsou účinné v léčbě bolesti. Některé sloučeniny (např. arctiin, 6-gingerol, obakunon, kyselina salvianolová A, swertisin, tanshinon IIA) lze aplikovat i u dalších civilizačních chorob – obezity, diabetu mellitu a u komplikací s ním spojených. Některé látky mají vlastnosti, které se dají využít i v jiných oborech, například momordicin může najít uplatnění jako nový typ insekticidu, kdežto perillaldehyd je slibný antifungální prostředek ke konzervaci

potravin. Většina sloučenin však musí projít klinickými studiemi a bude trvat několik let, než budou moci být použity v léčbě různých onemocnění.

Závěrem lze říci, že cíl diplomové práce byl splněn. Byl vytvořen přehled biologicky aktivních sloučenin s karbonylovou skupinou a jejich významných biologických vlastností. Jelikož počet publikací věnujících se jednotlivým sloučeninám v posledních letech významně roste, nebylo možné z důvodu rozsahu diplomové práce uvést všechny tyto publikace. Byly tedy vybrány pouze některé, které se zdají pro účely využití této databáze nejvýznamnější. Příklad konkrétního využití je uveden v příloze této diplomové práce.

Seznam použitých zkratek

AA24	alisol A 24-acetát
A β	amyloid beta
A β O	oligomer amyloidu beta
ABCA1	ATP-binding cassette transporter subfamily A member 1
AB23	alisol B 23-acetát
ADAM9	A disintegrin and metalloprotease domain 9
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AChE	Acetylcholinesterase
AIF	Apoptosis Inducing Factor
Akt	Protein kinase B
AMP	Adenosine monophosphate
AMPK (α)	5' AMP-Activated Protein Kinase (α)
Apaf-1	Apoptotic protease activating factor 1
APE1	Apurinic/aprimidinic endonuclease 1
APH1a	Anterior Pharynx-defective 1 Homolog A
APP	Amyloid precursor protein
aP2	Adipocyte fatty acid-binding protein 2
AT-I	atraktylenolid I
AT-II	atraktylenolid II
ATF1	Activating Transcription Factor 1
ATP	Adenosine triphosphate
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl-XL	B-cell lymphoma-extra large
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BChE	Butyrylcholinesterase
BUN	Blood Urea Nitrogen
c-Src	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase
C/EBP α	CCAAT-enhancer-binding protein α
C/EBP β	CCAAT-enhancer-binding proteins β
CAMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II
CD4 ⁺	Cluster of Differentiation 4 ⁺
CD44	Cluster of Differentiation 44
CDK-1, 2, 4, 6, 9	Cyclin-Dependent Kinase 1, 2, 4, 6, 9
CFA	Complete Freund's Adjuvant
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
cIAP-1	Cellular inhibitor of apoptosis protein-1
CLA-1	CD36 and LIMPII Analogous-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
CPT-11	camptosar, irinotecan
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
CVB3	Coxsackie Virus B3
CXCL1, 2	Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1, 2

CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DJ-1	PARK7 protein
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DOX	Doxorubicin
EGF	Epidermal growth factor
eNOS	Endothelial synthase NO
ER+	Estrogen-receptor-positive
ERK (1, 2)	Extracellular signal–regulated kinases (1, 2)
ETS2	Erythroblastosis Virus Transcription factor 2
FOXO1	Forkhead box protein O1
FXR	Farnesoid X receptor
GABA	γ -Aminobutyric acid
GABA _A	GABA _A receptor
GDNF	Glial cell-derived neurotrophic factor
GLUT4	Glucose transporter type 4
GSK-3 β	Glycogen synthase kinase -3 β
H ₂ S	Hydrogen sulfide
HDL	High density lipoprotein
Hes1	Hairy and enhancer of split-1
Hey1	Hes related with YRPW motif protein 1
HIF-1(α)	Hypoxia-inducible factor 1 (α)
HMGB1	High Mobility Group Box 1
HOMA- β	Homeostasis model assessment of β -cell function
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HPS	Highthroughput screening
HPSE	Heparanase 1
HupA	huperzin A
IAP	Inhibitor of Apoptosis Family
IC ₅₀	Inhibitory Concentration
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN- γ	Interferon gamma
IgE	Immunoglobulin E
I κ B α	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
IKK β	Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta
IL-1(β)	Interleukin-1(β)
IL-6	Interleukin-6
IL-22	Interleukin-22
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
IRS1	Insulin receptor substrate 1
ISL	isoliquiritigenin
JAK2	Janus kinase 2
JNK	c-Jun N-terminal kinase
KC	Keratinocyte-derived chemokine
Kv 1.5	Potassium voltage-gated channel

LC3B-II	Light chain 3 beta II
LCAT	Lecithin cholesterol acyltransferase
LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipase
LPS	Lipopolysaccharide
LTC4	Leukotriene C ₄
mAChR	Muscarinic acetylcholine receptors
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
Mcl-1	Myeloid cell leukemia 1 protein
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MDM2	Mouse double minute 2 homolog
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MMP-2, 7, 9	Matrix metalloproteinase 2, 7, 9
MPP ⁺	1-methyl-4-phenylpyridinium
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
mRNA	Messenger Ribonucleic acid
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexate
MUC5AC	Mucin 5AC
NAD-dependentní deacetylase	Nicotinamide adenine dinucleotide - dependent deacetylase
NAIP	Neuronal apoptosis inhibitory protein
např.	například
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGF	Nerve growth factor
NK buňky	Natural killer cells
NMDA	<i>N</i> -Methyl- <i>D</i> -aspartic acid
NO	Nitric oxide
Notch1	Notch homolog 1
Notch2	Neurogenic locus notch homolog protein 2
Nrf2	Nuclear factor-erythroid 2-related factor-2
OATP2B1	Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1
OPG	Osteoprotegerin
OTP	Organic anion transporter 1
p38 MAPK	p38 mitogen-activated protein kinase
p53	Tumor protein p53
p62	Nucleoporin p62
p65	Nuclear factor NF-kappa-B p65 subunit
PA	kyselina pachymová
PAF	Platelet-activating factor
PAFR	Platelet-activating factor receptor
pAkt	phosphorylated Akt
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
peNOS	phosphorylated endothelial nitric oxide synthase
PGD2	Prostaglandin D2

PGE2	Prostaglandin E2
P-gp	P-glycoprotein
PI3K	Phosphatidylinositide 3-kinase
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate
PPAR γ , δ	Peroxisome proliferator-activated receptors γ , δ
PXR	Pregnane X receptor
qRT-PCR	Real-time polymerase chain reaction
RAC1	RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1
RAGE	Receptor for advanced glycation end products
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RAS	GTP-binding protein
RNA	Ribonucleic acid
RNS	Reactive nitrogen species
ROS	Reactive oxygen species
S100B	S100 calcium-binding protein B
S6K	Ribosomal S6 kinase
SAA	kyselina salvianolová A
SAB	kyselina salvianolová B
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SH2 doména	Src-homology 2 domain
Sirt1	Sirtuin 1
Smad	intracellular proteins
SOX2	SRX (sex determining region Y)-box 2
SR-BI	Scavenger receptor class B member 1
SREBP-1c	Sterol regulatory element binding protein 1c
STAT (1, 3, 4)	Signal transducer and activator of transcription (1, 3, 4)
Syk	Spleen tyrosine kinase
T-ALL	T cell acute lymphoblastic leukaemia
TČM	tradiční čínská medicína
TGF- β 1	Transforming growth factor β 1
TGR5	G protein-coupled bile acid receptor 1
Th1, 2	T helper cells 1, 2
TIMP-1	Tissue inhibitors of metalloproteinases -1
TLR 2, 4	Toll-like receptor 2, 4
TNF- α	Tumor necrosis factor α
TPA	12- <i>O</i> -Tetradecanoylphorbol-13-acetate
TrkA	Tropomyosin receptor kinase A
TrxR1	Thioredoxin reductase 1
U4/U5/U6-tri-snRNP	U4/U5/U6 tri-small nuclear ribonucleoprotein
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR-2	VEGF receptor 2
VLDL	Very-low-density lipoprotein
VMAT2	Vesicular monoamine transporter 2
Wnt	Wingless/Int-1 (signaling pathways)
XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis protein

(ZO)-1	Zonula occludens 1
5-HT _{1A}	5-hydroxytryptamine receptor 1A
6-OHDA	6-hydroxydopamine
β -Ecd	beta-ekdyson

Použitá literatura

ABO EL-MAGD, Nada F., Amro EL-KAREF, Mamdouh M. EL-SHISHTAWY a Laila A. EISSA. Hepatoprotective effects of glycyrrhizin and omega-3 fatty acids on Nuclear Factor-kappa B pathway in thioacetamide-induced fibrosis in rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2015, 2(2), 65-74. ISSN 2314808x.

AGGARWAL, Bharat B. a Kuzhuvilil B. HARIKUMAR. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009, 41(1), 40-59. ISSN 13572725.

AHMAD, Aftab, Asif HUSAIN, Mohd MUJEEB, Shah Alam KHAN, Abul Kalam NAJMI, Nasir Ali SIDDIQUE, Zoheir A. DAMANHOURI a Firoz ANWAR. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2013, 3(5), 337-352. ISSN 22211691.

AKIYAMA, H., M. NOSE, N. OHTSUKI, et al. Evaluation of the safety and efficacy of Glycyrrhiza uralensis root extracts produced using artificial hydroponic and artificial hydroponic-field hybrid cultivation systems. *Journal of Natural Medicines*. 2017, 71(1), 265-271. ISSN 1340-3443.

ALOAEDI, Omar H., Wamidh H. TALIB a Iman A. BASHETI. Antitumor effect of thymoquinone combined with resveratrol on mice transplanted with breast cancer. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2017, 10(4), 400-408. ISSN 19957645.

ANDO, Vladimír. Léčivé rostliny tradiční čínské medicíny. 1. vyd. Hradec Králové: Svítání, 1998. ISBN 80-86198-01-4.

ANDO, Vladimír. Farmakologie klasické čínské medicíny. Hradec Králové: Svítání, 2007. ISBN 978-80-86198-47-7.

ANTONISAMY, Paulrayer, Veeramuthu DURAI PANDIYAN a Savarimuthu IGNACIMUTHU. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from Azima tetracantha Lam. in mouse and rat models. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, 63(8), 1070-1077. ISSN 00223573.

ANTONISAMY, Paulrayer, Veeramuthu DURAI PANDIYAN, Adithan ARAVINTHAN *et al.* Protective effects of friedelin isolated from Azima tetracantha

Lam. against ethanol-induced gastric ulcer in rats and possible underlying mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 750, 167-175. ISSN 00142999.

ARNDT, Tomáš. Černucha setá (*Nigella sativa*). In: Celostní Medicína [online]. Martin Rozhoň, 2016 [cit. 2016-12-26]. Dostupné z: <https://www.celostnimediceina.cz/cernucha-seta.htm>

ASADUZZAMAN KHAN, Md., Mousumi TANIA, Shangyi FU a Junjiang FU. Thymoquinone, as an anticancer molecule: from basic research to clinical investigation. *Oncotarget*. 2017, 8(31), 51907-51919. ISSN 1949-2553.

ASL, Marjan Nassiri a Hossein HOSSEINZADEH. Review of Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* sp. and its Bioactive Compounds. *Phytotherapy Research*. 2008, 22(6), 709-724. ISSN 0951418x.

AYEKA, Peter Amwoga, Yuhong BIAN, Peter Githaiga MWITARI, Xiaoqian CHU, Yanjun ZHANG, Rosette UZAYISENGA a Elick Onyango OTACHI. Immunomodulatory and anticancer potential of Gan cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) polysaccharides by CT-26 colon carcinoma cell growth inhibition and cytokine IL-7 upregulation in vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016, 16(1). ISSN 1472-6882.

BAE, Min-Jung, Hye-Jeong SEE, Gyeyoung CHOI, Chang-Yuil KANG, Dong-Hwa SHON a Hee Soon SHIN. Regulatory T Cell Induced by *Poria cocos* Bark Exert Therapeutic Effects in Murine Models of Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Mediators of Inflammation*. 2016, 1-15. ISSN 0962-9351.

BAE, Seunghee, Kyung LIM, Hwa CHA *et al.* Arctiin blocks hydrogen peroxide-induced senescence and cell death though microRNA expression changes in human dermal papilla cells. *Biological Research*, 2014, 47(1). ISSN 0717-6287.

BACHMEIER, Beatrice E., Isabelle V. MOHRENZ, Valentina MIRISOLA, *et al.* Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NF κ B. *Carcinogenesis*. 2008, 29(4), 779-789. ISSN 1460-2180.

BAI, Lu, Xueqin CUI, Ni CHENG, *et al.* Hepatoprotective standardized EtOH–water extract of the leaves of *Ziziphus jujuba*. *Food Funct*. 2017, 8(2), 816-822. ISSN 2042-6496.

BALUCHNEJADMOJARAD, T., N. JAMALI-RAEUFY, M. ROGHANI, S. RAMAZI a M. MANSOURI. Administration of Salvianolic Acid B Attenuates Learning and Memory Deficits in Diabetic Rats: Involvement of Oxidative Stress. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*, 2014, 2(2), 43-50.

BEHESHTI, Farimah, Mahmoud HOSSEINI, Mohammad Naser SHAFEI, Mohammad SOUKHTANLOO, Simagol GHASEMI, Farzaneh VAFAEE a Leila ZAREPOOR. The effects of Nigella sativa extract on hypothyroidism-associated learning and memory impairment during neonatal and juvenile growth in rats. *Nutritional Neuroscience*. 2017, 20(1), 49-59. ISBN 10.1179/1476830514Y.0000000144.

BHATTACHARYA, Saurav, Manisha AHIR, Prasun PATRA, et al. PEGylated-thymoquinone-nanoparticle mediated retardation of breast cancer cell migration by deregulation of cytoskeletal actin polymerization through miR-34a. *Biomaterials*. 2015, 51, 91-107. ISSN 01429612.

BIMONTE, Sabrina, Antonio BARBIERI, Maddalena LEONGITO *et al.* Curcumin Anticancer Studies in Pancreatic Cancer. *Nutrients*, 2016, 8(7), 433.

BRAHMA NAIDU, Parim, V. V.Sathibabu UDDANDRAO *et al.* Ameliorative potential of gingerol: Promising modulation of inflammatory factors and lipid marker enzymes expressions in HFD induced obesity in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016, 419, 139-147. ISSN 03037207.

BREUER, Elmar a Thomas EFFERTH. Treatment of Iron-Loaded Veterinary Sarcoma by Artemisia annua. *Natural Products and Bioprospecting*, 2014, 4(2), 113-118. ISSN 2192-2195.

BUDZYNSKA, Barbara, Marta KRUK-SŁOMKA, Krystyna SKALICKA-WOZNIAK, Grazyna BIALA a Kazimierz GŁOWNIAK. The Effects of Imperatorin on Anxiety and Memory-Related Behavior in Male Swiss Mice. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2012, 20(4), 325-332.

BUDZYNSKA, Barbara, Anna BOGUSZEWSKA-CZUBARA, Marta KRUK-SŁOMKA, Krystyna SKALICKA-WOZNIAK, Agnieszka MICHALAK, Irena MUSIK a Grazyna BIALA. Effects of imperatorin on scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress in mice. *Psychopharmacology*. 2015, 232(5), 931-942. ISSN 0033-3158.

CUI, S. Q., Q. WANG, Y. ZHENG *et al.* Puerarin protects against damage to spatial learning and memory ability in mice with chronic alcohol poisoning. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2015, 48(6), 515-522. ISSN 1414-431x.

DADHEECH, Nidheesh, Abhay SRIVASTAVA, Neha PARANJAPE, Shivika GUPTA, Arpita DAVE, Girish M. SHAH, Ramesh R. BHONDE a Sarita GUPTA. Swertisin an Anti-Diabetic Compound Facilitate Islet Neogenesis from Pancreatic Stem/Progenitor Cells via p-38 MAP Kinase SMAD Pathway: An In-Vitro and In-Vivo Study. *PLoS ONE*, 2015, 10(6).

DAI, Weiwei, Li JIANG, Yu-An Evan LAY *et al.* Prevention of glucocorticoid induced bone changes with beta-ecdysone. *Bone* [online]. 2015, 74, 48-57. ISSN 87563282.

DAS, A. K. Anticancer effect of antimalarial artemisinin compounds. *Annals of Medical Health Sciences Research*. 2015, 5(2), 93-102.

DAS, Sourav. *Artemisia annua* (Qinghao): A pharmacological review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012, 3(12), 4573-4577.

DEGHANI, H., M. HASHEMI, M. ENTEZARI a A. MOHSENFAR. The comparison of anticancer activity of thymoquinone and nanothymoquinone on human breast adenocarcinoma. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015, 14(2), 539 - 546. ISSN 17266890.

DENG, Yanping, Tingting ZHANG, Fukang TENG *et al.* Ginsenoside Rg1 and Rb1, in combination with salvianolic acid B, play different roles in myocardial infarction in rats. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2015, 78(2), 114-120. ISSN 17264901.

DHANIK, Jyotsna, Neelam ARYA a Viveka NAND. A Review on *Zingiber officinale*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2017, 6(3), 174-184.

DING, Biao, Yi LV a Yu-Qing ZHANG. Anti-tumor effect of morusin from the branch bark of cultivated mulberry in Bel-7402 cells via the MAPK pathway. *RSC Adv*, 2016, 6(21), 17396-17404. ISSN 2046-2069.

DO, Quoc-Tuan a Philippe BERNARD. Reverse pharmacognosy: a new concept for accelerating natural drug discovery. *IDrugs*. 2004, 7(11), 1017-1027.

DONG, G., A. SHIM, J. S. HYEON, H. J. LEE, a J. RYU. Inhibition of Wnt/ β -Catenin Pathway by Dehydrocostus Lactone and Costunolide in Colon Cancer Cells. *Phytotherapy Research*, 2015, 29, 680–686.

DONKOR, Paul Owusu, Ying CHEN, Liqin DING a Feng QIU. Locally and traditionally used Ligusticum species – A review of their phytochemistry, pharmacology and pharmacokinetics. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016, 194, 530-548. ISSN 03788741.

DURAI PANDIYAN, Veeramuthu, Naif Abdullah AL-DHABI, Santiago STEPHEN IRUDAYARAJ a Christudas SUNIL. Hypolipidemic activity of friedelin isolated from *Azima tetraantha* in hyperlipidemic rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2016, 26(1), 89-93. ISSN 0102695x.

EL-BASSOSSY, Hany M., Ahmed A. ELBERRY, Salah A. GHAREIB, Ahmad AZHAR, Zainy Mohammed BANJAR a Malcolm L. WATSON. Cardioprotection by 6-gingerol in diabetic rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016, 477(4), 908-914. ISSN 0006291x.

EKOR, Martins. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*. 2014, 4. ISSN 1663-9812.

EUN, Jae Soon, Jung Ah PARK, Bok Hee CHOI, Sun Kyung CHO, Dae Keun KIM a Yong Geun KWAK. Effects of Oxypeucedanin on hKv1.5 and Action Potential Duration. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28(4), 657-660. ISSN 0918-6158.

FAN, Hua-Ying, Ming-Yan YANG, Dong QI *et al.* Salvianolic acid A as a multifunctional agent ameliorates doxorubicin-induced nephropathy in rats. *Scientific Reports*, 2015, 5. ISSN 2045-2322.

FANG, Bang-Jiang, Jun-Yi SHEN, Hua ZHANG, Shuang ZHOU, Chuan-Zhu LYU a Yi-Qiang XIE. Albiflorin Granule significantly decreased the cholesterol gallstone formation by the regulation of insulin transduction signal. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2016, 9(9), 877-881. ISSN 19957645.

FENG, YU a Guy-Armel BOUNDA. Review of clinical studies of *Polygonum multiflorum* Thunb. and its isolated bioactive compounds. *Pharmacognosy Research*. 2015, 7(3), 225-236. ISSN 0974-8490.

FERREIRA, Ana, Márcio RODRIGUES, Ana FORTUNA, Amílcar FALCÃO a Gilberto ALVES. Huperzine A from *Huperzia serrata*: a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology. *Phytochemistry Reviews*. 2016, 15(1), 51-85. ISSN 1568-7767.

GAO, Qing-Han, Chun-Sen WU a Min WANG. The Jujube (*Ziziphus Jujuba* Mill.) Fruit: A Review of Current Knowledge of Fruit Composition and Health Benefits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013, 61(14), 3351-3363. ISSN 0021-8561.

GAO, Sufang, Huizhen WANG, Cuiyun ZENG, Jia HOU a Yanhong ZHANG. Phytochemical and Pharmacological Properties of *Radix Codonopsis*: A Review. *Journal of Chinese Medicine Research and Development*. 2012, 1(1), 16-22.

GERSNER, R., D. EKSTEIN, S. C. DHAMNE, S.C. SCHACHTER a A. ROTENBERG. Huperzine A prophylaxis against pentylenetetrazole-induced seizures in rats is associated with increased cortical inhibition. *Epilepsy Research*, 2015, 117, 97-103. ISSN 09201211.

GERTNER, Elie, Peter S. MARSHALL, Dean FILANDRINOS, Arnold S. POTEK a Theresa M. SMITH. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing Undeclared prescription drugs. *Arthritis & Rheumatism*. 1995, 38(5), 614-617.

GHIMIRE, Saurav a Man Su KIM. Jujube (*Ziziphus Jujuba* Mill.) fruit feeding extends lifespan and increases tolerance to environmental stresses by regulating aging-associated gene expression in *Drosophila*. *Biogerontology*. 2017, 18(2), 263-273. ISSN 1389-5729.

GONÇALVES, Sandra a Anabela ROMANO. The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (Plantaginaceae). *Industrial Crops and Products*. 2016, 83, 213-226. ISSN 09266690.

GONG, Meng-juan, Bin HAN, Shu-mei WANG, Sheng-wang LIANG a Zhong-jie ZOU. Icariin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in

hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016, 123, 63-73. ISSN 07317085.

GORE, Prashant R., Chaitali P. PRAJAPATI, Umesh B. MAHAJAN, Sameer N. GOYAL, Sateesh BELEMKAR, Shreesh OJHA a Chandragouda R. PATIL. Protective Effect of Thymoquinone against Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis through Inhibiting DNA Damage and Upregulation of Nrf2 Expression. *International Journal of Biological Sciences*, 2016, 12(8), 944-953. ISSN 1449-2288.

GUO, Hengli, Youhua XU, Wei HUANG *et al.* Kuwanon G Preserves LPS-Induced Disruption of Gut Epithelial Barrier In Vitro. *Molecules*, 2016, 21(11). ISSN 1420-3049.

GUO, Weixiao, Jingjing SUN, Lanxiang JIANG, *et al.* Imperatorin Attenuates LPS-Induced Inflammation by Suppressing NF- κ B and MAPKs Activation in RAW 264.7 Macrophages. *Inflammation*. 2012, **35**(6), 1764-1772. ISSN 0360-3997.

GUPTA, Gaurav, Kamal DUA, Imran KAZMI a Firoz ANWAR. Anticonvulsant activity of Morusin isolated from *Morus alba*: Modulation of GABA receptor. *Biomedicine & Aging Pathology*, 2014, 4(1), 29-32. ISSN 22105220.

HAFIZUR, Rahman M., Sayed Ali RAZA, Abdul HAMEED, Achyut ADHIKARI a Khaga Raj SHARMA. Coixol Exerts an Exclusive Glucose-dependent Insulinotropic Effect in beta-TC-6 Cells. *Journal of Cytology & Histology*, 2015, 06(03). ISSN 21577099.

HALAWANY, Ali M. EL, Nesrine S. EL SAYED, Hossam M. ABDALLAH a Riham Salah El DINE. Protective effects of gingerol on streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: emphasis on inhibition of β -amyloid, COX-2, alpha-, beta - secretases and A β 1a. *Scientific Reports*. 2017, **7**(1). ISSN 2045-2322.

HAN, Yan-tao, Xue-hong CHEN, Hui GAO, Jun-li YE a Chun-bo WANG. Physcion inhibits the metastatic potential of human colorectal cancer SW620 cells in vitro by suppressing the transcription factor SOX2. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, 37(2), 264-275. ISSN 1671-4083.

HONG, Ji-Young, Hwa-Jin CHUNG, Song Yi BAE, Trinh Nam TRUNG, KiHwan BAE a Sang Kook LEE. Induction of Cell Cycle Arrest and Apoptosis by Physcion, an

Anthraquinone Isolated From Rhubarb (Rhizomes of *Rheum tanguticum*), in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. *Journal of Cancer Prevention*, 2014, 19(4), 273-278. ISSN 2288-3649.

HORIBA, Taro, Masahiro KATSUKAWA, Moeko MITA a Ryuichiro SATO. Dietary obacunone supplementation stimulates muscle hypertrophy, and suppresses hyperglycemia and obesity through the TGR5 and PPAR γ pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 463(4), 846-852. ISSN 0006291x.

HOWELLS, Lynne M., Stewart SALE, Sathya Neelature SRIRAMAREDDY, et al. Curcumin ameliorates oxaliplatin-induced chemoresistance in HCT116 colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *International Journal of Cancer*. 2011, **129**(2), 476-486. ISSN 00207136.

HSU, Ya-Ling, Po-Lin KUO, Lien-Chai CHIANG a Chun-Ching LIN. Isoliquiritigenin Inhibits The Proliferation And Induces The Apoptosis Of Human Non-Small Cell Lung Cancer A549 Cells. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2004, 31(7), 414-418. ISSN 0305-1870.

HU, Xiaolei, Xiaomei ZHANG, Guoxi JIN, Zhaoming SHI, Weihua SUN a Fengling CHEN. Geniposide reduces development of streptozotocin-induced diabetic nephropathy via regulating nuclear factor-kappa B signaling pathways. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2017, 31(1), 54-63. ISSN 07673981.

HUANG, Hefei, Xuenong ZHANG, Zhixiong HUANG, Ye ZHANG a Zhiyong ZHOU. Geniposide reverses multidrug resistance in vitro and in vivo by inhibiting the efflux function and expression of P-glycoprotein. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016. ISSN 1792-0981.

HUANG, Wenjun, Shaohua ZENG, Gong XIAO, et al. Elucidating the biosynthetic and regulatory mechanisms of flavonoid-derived bioactive components in *Epimedium sagittatum*. *Frontiers in Plant Science*. 2015, 6. ISSN 1664-462x.

HWANG, Seung, Shin KWON, Young-Hee KANG, Jae-Yong LEE a Soon LIM. Rapid High Performance Liquid Chromatography Determination and Optimization of Extraction Parameters of the α -Asarone Isolated from *Perilla frutescens* L. *Molecules*. 2017, 22(2), 270. ISSN 1420-3049.

HWANG, Youn-Hwan, Hye YANG a Jin MA. Simultaneous Determination of Three Furanocoumarins by UPLC/MS/MS: Application to Pharmacokinetic Study of *Angelica dahurica* Radix after Oral Administration to Normal and Experimental Colitis-Induced Rats. *Molecules*. 2017, 22(3), 416. ISSN 1420-3049.

CHAE, Seon Yeong, Sun Young PARK, Jin Oh PARK, Kyu Jin LEE a Geuntae PARK. Gardenia jasminoides extract-capped gold nanoparticles reverse hydrogen peroxide-induced premature senescence. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2016, 164, 204-211. ISSN 10111344.

CHAKRABORTY, Sandipan a Soumalee BASU. Dual inhibition of BACE1 and A β aggregation by β -ecdysone: Application of a phytoecdysteroid scaffold in Alzheimer's disease therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 95, 281-287. ISSN 01418130.

CHAN, Eric Wei-Chiang, Phui-Yan LYE a Siu-Kuin WONG. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2016, 14(1), 17-30.

CHAN, T.Y.K., B. TOMLINSON a J.A.J.H. CRITCHLEY. Aconitine poisoning following the ingestion of Chinese herbal medicines: a report of eight cases. *Internal Medicine Journal*. 1993, 23(3), 268-271.

CHAN, Yuk-Shing, Long-Ni CHENG, Jian-Hong WU, et al. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). *Inflammopharmacology*. 2011, 19(5), 245-254. ISSN 0925-4692.

CHAO WEI, Chen, Dai QI PING, Fan TIAN YOU, Chen YONG QIANG a Che TAO. Icaritin Prevents Cartilage and Bone Degradation in Experimental Models of Arthritis. *Mediators of Inflammation*, 2016, 2016, 1-10. ISSN 0962-9351.

CHEN, Gangyi, Xingju ZHANG, Chao LI, Yingying LIN, Yu MENG a Shuifu TANG. Role of the TGF β /p65 pathway in tanshinone IIA-treated HBZY-1 cells. *Molecular Medicine Reports*, 2014. ISSN 1791-2997.

CHEN, Shaocheng, Xin ZHAO, Peng SUN, Jun QIAN, Yanhong SHI a Rui WANG. Preventive effect of *Gardenia jasminoides* on HCl/ethanol induced gastric injury in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2017, 133(1), 1-8. ISSN 13478613.

- CHEN, Yueguang, Peilong LIAN, Yanfeng LIU a Kesen XU. Pachymic acid inhibits tumorigenesis in gallbladder carcinoma cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(10), 17781-17788.
- CHENG, Shujie, Kristen SWANSON, Isaac ELIAZ, Jeanette N. MCCLINTICK, George E. SANDUSKY a Daniel SLIVA. Pachymic Acid Inhibits Growth and Induces Apoptosis of Pancreatic Cancer In Vitro and In Vivo by Targeting ER Stress. *PLoS ONE*. 2015, 10(4).
- CHIDAMBARA MURTHY, Kotamballi N., Guddadarangavvanahally K. JAYAPRAKASHA a Bhimanagouda S. PATIL. Apoptosis mediated cytotoxicity of citrus obacunone in human pancreatic cancer cells. *Toxicology in Vitro*, 2011, 25(4), 859-867. ISSN 08872333.
- CHO, Hye-Jeong, Seon-Gyeong JEONG, Ji-Eun PARK, Jin-Ah HAN, Hye-Ri KANG, Dongho LEE a Moon Jung SONG. Antiviral activity of angelicin against gammaherpesviruses. *Antiviral Research*, 2013, 100(1), 75-83. ISSN 01663542.
- CHOI, E. M., K. S. SUH, S. Y. RHEE a Y. S. KIM. Sciadopitysin alleviates methylglyoxal-mediated glycation in osteoblastic MC3T3-E1 cells by enhancing glyoxalase system and mitochondrial biogenesis. *Free Radical Research*, 2014, 48(7), 729-739. ISSN 1071-5762.
- CHOI, Eun Mi, Kwang Sik SUH a Young Soon LEE. Liquiritigenin Restores Osteoblast Damage through Regulating Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction. *Phytotherapy Research*, 2013, 28, 880-886.
- CHOI, Jae-Sun, Woom-Yee BAE, Chan PARK a Joo-Won JEONG. Zingerone activates VMAT2 during MPP -induced Cell Death. *Phytotherapy Research*, 2015, 29(11), 1783-1790. ISSN 0951418x.
- CHUENGSAAMARN, S., S. RATTANAMONGKOLGUL, R. LUECHAPUDIPORN, C. PHISALAPHONG a S. JIRAWATNOTAI. Curcumin Extract for Prevention of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35(11), 2121-2127. ISSN 0149-5992.
- CHUYEN, Hoang V., Minh H. NGUYEN, Paul D. ROACH, John B. GOLDING a Sophie E. PARKS. Gac fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng.): a rich source of bioactive compounds and its potential health benefits. *International Journal of Food Science & Technology*. 2015, 50(3), 567-577. ISSN 09505423.

IBRAHIM ABDEL FATTAH, Lamiaa, Maha Baligh ZICKRI, Lobna Abdel AAL, Ola HEIKAL a Esraa OSAMA. The Effect of Thymoquinone, $\alpha 7$ Receptor Agonist and $\alpha 7$ Receptor Allosteric Modulator on the Cerebral Cortex in Experimentally Induced Alzheimer's Disease in Relation to MSCs Activation. *International Journal of Stem Cells*, 2016, 9(2), 230-238. ISSN 2005-3606.

IGARASHI, Miho a Yoshifumi MIYAZAKI. A Review on Bioactivities of Perilla: Progress in Research on the Functions of Perilla as Medicine and Food. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013, 2013, 1-7. ISSN 1741-427x.

JACOB, Asha, Rongqian WU, Mian ZHOU a Ping WANG. Mechanism of the Anti-inflammatory Effect of Curcumin: PPAR- γ Activation. *PPAR Research* [online]. 2007, **2007**, 1-5. ISSN 16874757.

JASWINDER, Kaur, Singh RAJMEET, Singh GURINDER, Kaur HARPREET, Kaur JASVIR, Kaur MANPREET, Singh PARMINDER a Kaur JASPREET. A Systematic Review on *Huperzia serrata*. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2016, 8(8), 1250-1255. ISSN: 0975-4873

JEON, Yoon Jung, Seung-Nam JUNG, Jieun YUN, Chang Woo LEE, Jiyeon CHOI, Yu-Jin LEE, Dong Cho HAN a Byoung-Mog KWON. Ginkgetin inhibits the growth of DU-145 prostate cancer cells through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 activity. *Cancer Science*, 2015, 106(4), 413-420. ISSN 13479032.

JEONG, Hyeon-Soo, Kang-Hoon KIM, In-Seung LEE, Ji Young PARK, Yumi KIM, Ki-Suk KIM a Hyeung-Jin JANG. Ginkgolide A ameliorates non-alcoholic fatty liver diseases on high fat diet mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 88, 625-634. ISSN 07533322.

JI, Wei-Wei, Shu-Yuan WANG, Zhan-Qiang MA *et al.* Effects of perillaldehyde on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2014, 116, 1-8. ISSN 00913057.

JIA, Xuejing, Lishuai MA, Peng LI, Meiwan CHEN a Chengwei HE. Prospects of Poria cocos polysaccharides: Isolation process, structural features and bioactivities. *Trends in Food Science & Technology*. 2016, **54**, 52-62. ISSN 09242244.

- JIANG, M., Q. YUN, G. NIU, Y. GAO, F. SHI a S. YU. Puerarin prevents inflammation and apoptosis in the neurocytes of a murine Parkinson's disease model. *Genetics and Molecular Research*, 2016, 15(4). ISSN 16765680.
- JIANG, Weiru, Xiangge TIAN, Yan WANG, et al. The natural anthraquinones from *Rheum palmatum* induced the metabolic disorder of melatonin by inhibiting human CYP and SULT enzymes. *Toxicology Letters*. 2016, **262**, 27-38. ISSN 03784274.
- JIN, Zeng-liang, Nana GAO, Weizhe XU, Pingxiang XU, Shuaiqi LI, Yuan-yuan ZHENG a Ming XUE. Receptor and transporter binding and activity profiles of albiflorin extracted from *Radix paeoniae Alba*. *Scientific Reports*, 2016-9-20, 6. ISSN 2045-2322.
- JUNG, H. W., S. Y. KANG, J. S. KANG, A. R. KIM, E.R. WOO a Y. K. PARK. Effect of Kuwanon G Isolated from the Root Bark of *Morus alba* on Ovalbumin-induced Allergic Response in a Mouse Model of Asthma. *Phytotherapy Research*, 2014, 28, 1713–1719]. DOI: 10.1002/ptr.5191.
- JUNG, Hyo Won, Kyung-Ho KIM a Yong-Ki PARK. Inhibitory effect of the extract of *Phellodendron amurense* Ruprecht root on collagen-induced arthritis in mice. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2016. ISSN 1672-0415.
- JUNG, In Ho, Hyung Eun LEE, Se Jin PARK *et al.* Ameliorating effect of spinosin, a C-glycoside flavonoid, on scopolamine-induced memory impairment in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2014, 120, 88-94. ISSN 00913057.
- KAIDA, Daisuke, Tilman SCHNEIDER-POETSCH a Minoru YOSHIDA. Splicing in oncogenesis and tumor suppression. *Cancer Science*, 2012, 103(9), 1611-1616. ISSN 13479032.
- KANAZAWA, Motohiro, Yoshiko SATOMI, Yoichi MIZUTANI, et al. Isoliquiritigenin Inhibits the Growth of Prostate Cancer. *European Urology*. 2003, **43**(5), 580-586. ISSN 03022838.
- KANG, Tae Jin, Sook Yeon LEE, Rana SINGH, Rajesh AGARWAL a Dong Sool YIM. Anti-tumor activity of oxypeucedanin from *Ostericum koreanum* against human prostate carcinoma DU145 cells. *Acta Oncologica*, 2009, 48(6), 895-900. ISSN 0284-186x.

- KAUR, Navrattan, Monisha DHIMAN, J. Regino PEREZ-POLO a Anil K. MANTHA. Ginkgolide B revamps neuroprotective role of apurinic/aprimidinic endonuclease 1 and mitochondrial oxidative phosphorylation against $A\beta$ 25-35 -induced neurotoxicity in human neuroblastoma cells. *Journal of Neuroscience Research*. 2015, **93**(6), 938-947. ISSN 03604012.
- KAWAMOTO, Yoshiyuki, Yuki UENO, Emiko NAKAHASHI *et al.* Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol through T cell inactivation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 27, 112-122. ISSN 09552863.
- KEMPER, K. J. Rhubarb root (*Rheum officinale* or *R. palmatum*). The Center for Holistic Pediatric Education and Research. 1999, 1-16.
- KHAN, Nazir M., Abdul HASEEB, Mohammad Y. ANSARI, Pratap DEVARAPALLI, Sara HAYNIE a Tariq M. HAQQI. Wogonin, a plant derived small molecule, exerts potent anti-inflammatory and chondroprotective effects through the activation of ROS/ERK/Nrf2 signaling pathways in human Osteoarthritis chondrocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 106, 288-301. ISSN 08915849.
- KIM, Dong-Hee, Yong-Sun MOON, Tae-Soon PARK a Jun-Ho SON. Serotonins of safflower seeds play a key role in anti-inflammatory effect in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Plant Biotechnology*, 2015, 42(4), 364-369. ISSN 1229-2818.
- KIM, Kwang-Jin, Alain Simplicite LEUTOU, Jeong-Tae YEON *et al.* The Inhibitory Effect of Alisol A 24-Acetate from *Alisma canaliculatum* on Osteoclastogenesis. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1-7. ISSN 1687-8337.
- KIM, Min-Soo, Ji Hye BANG, Jun LEE, Jung-Soo HAN, Tae Gon BAIK a Won Kyung JEON. Ginkgo biloba L. extract protects against chronic cerebral hypoperfusion by modulating neuroinflammation and the cholinergic system. *Phytomedicine*. 2016, 23(12), 1356-1364. ISSN 09447113.
- KIM, Su-Jin, Min-Cheol KIM, Byong-Joo LEE, Dae-Hee PARK, Seung-Heon HONG a Jae-Young UM. Anti-Inflammatory Activity of Chrysophanol through the Suppression of NF- κ B/Caspase-1 Activation in Vitro and in Vivo. *Molecules*, 2010, 15(9), 6436-6451. ISSN 1420-3049.

KIM, Teayoun, Jessica DAVIS, Albert J. ZHANG, Xiaoming HE a Suresh T. MATHEWS. Curcumin activates AMPK and suppresses gluconeogenic gene expression in hepatoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009, 388(2), 377-382. ISSN 0006291x.

KO, Sang Yoon, Hyung Eun LEE, Se Jin PARK, Se Jin JEON, Boseong KIM, Qingtao GAO, Dae Sik JANG a Jong Hoon RYU. Spinosin, a C-Glucosylflavone, from *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* Ameliorates A β 1–42 Oligomer-Induced Memory Impairment in Mice. *Biomolecules*, 2015, 23(2), 156-164. ISSN 2005-4483.

KOCH, Wojciech, Wirginia KUKULA-KOCH, Zbigniew MARZEC, Elwira KASPEREK, Lucyna WYSZOGRODZKA-KOMA, Wojciech SZWERC a Yoshinori ASAKAWA. Application of Chromatographic and Spectroscopic Methods towards the Quality Assessment of Ginger (*Zingiber officinale*) Rhizomes from Ecological Plantations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, 18(2), 452. ISSN 1422-0067.

KUANG, X., Y. YAO, J.R. DU, Y.X. LIU, C.Y. WANG a Z.M. QIAN. Neuroprotective role of Z-ligustilide against forebrain ischemic injury in ICR mice. *Brain Research*. 2006, **1102**(1), 145-153. ISSN 00068993.

KUDO M., K. KOBAYASHI-NAKAMURA a K. TSUJI-NAITO. Bifunctional effect of O-methylated flavones from *Scutellaria baicalensis* Georgi on melanocytes: Inhibition of melanin production and intracellular melanosome transport. *PLoS ONE*. 2017, 12(2)

KUK, Eun Bi, A. Ra JO, Seo In OH, Hee Sook SOHN, Su Hui SEONG, Anupom ROY, Jae Sue CHOI a Hyun Ah JUNG. Anti-Alzheimer's disease activity of compounds from the root bark of *Morus alba* L. *Archives of Pharmacal Research*, 2017. ISSN 0253-6269.

KUMAR, Dinesh a Zulfiqar Ali BHAT. Apigenin 7-glucoside from *Stachys tibetica* Vatke and its anxiolytic effect in rats. *Phytomedicine*, 2014, 21(7), 1010-1014. ISSN 09447113.

KUO, Ching-Chuan, Huang-Hui CHEN a Wenchang CHIANG. Adlay (薏苡 yì yǐ; “soft-shelled job's tears”; the seeds of *Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) is a Potential Cancer Chemopreventive Agent toward Multistage Carcinogenesis Processes. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2012, 2(4), 267-275.

- LABBAN, Louay. Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review. *International Journal of Biomedical Sciences*. 2014, 5(1), 17-23. ISSN: 0976-5263.
- LEE, C.-Y., H.-F. SHER, H.-W. CHEN *et al.* Anticancer effects of tanshinone I in human non-small cell lung cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2008, 7(11), 3527-3538. ISSN 1535-7163.
- LI, Defang, Zhenhua WANG, Hongmei CHEN, Jingying WANG, Qiusheng ZHENG, Jing SHANG a Ji LI. Isoliquiritigenin induces monocytic differentiation of HL-60 cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009, 46(6), 731-736. ISSN 08915849.
- LEE, Eunkyung, So-Young CHOI, Jae-Ho YANG a Youn Ju LEE. Preventive effects of imperatorin on perfluorohexanesulfonate-induced neuronal apoptosis via inhibition of intracellular calcium-mediated ERK pathway. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2016, 20(4). ISSN 1226-4512.
- LEE, Hyun Jae, Jiho RYU, Su Hyun PARK *et al.* Suppressive effects of coixol, glyceryl trilinoleate and natural products derived from Coix Lachryma-Jobi var. ma-yuen on gene expression, production and secretion of airway MUC5AC mucin. *Archives of Pharmacal Research*, 2015, 38(5), 620-627. ISSN 0253-6269.
- LEE, Hyung Eun, Se Jin JEON, Byeol RYU *et al.* Swertisin, a C-glucosylflavone, ameliorates scopolamine-induced memory impairment in mice with its adenosine A1 receptor antagonistic property. *Behavioural Brain Research*, 2016, 306, 137-145. ISSN 01664328.
- LEE, Jue-Hee a Yongmoon HAN. Antiarthritic effect of Ionicerin on *Candida albicans* arthritis in mice. *Archives of Pharmacal Research*, 2011, 34(5), 853-859. ISSN 0253-6269.
- LI, Fang-Fang, Yuan YUAN, Yuan LIU, Qing-Qing WU, Rong JIAO, Zheng YANG, Meng-Qiao ZHOU a Qi-Zhu TANG. Pachymic acid protects H9c2 cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced inflammation and apoptosis by inhibiting the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 pathways. *Molecular Medicine Reports*, 2015. ISSN 1791-2997.
- LI, Haiyan, Qiaoping WANG, Lihua DONG, Chuanlan LIU, Zhen SUN, Ling GAO a Xiujie WANG. Morusin suppresses breast cancer cell growth in vitro and in vivo

through C/EBP β and PPAR γ mediated lipoapoptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2015, 34(1). ISSN 1756-9966.

LI, Chunbo a Lin ZHOU. Inhibitory effect 6-gingerol on adipogenesis through activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicology in Vitro*, 2015, 30(1), 394-401. ISSN 08872333.

LI, Jing, Chunliu MI, Juan MA, Ke Si WANG, Jung Joon LEE a Xuejun JIN. Dihydrotanshinone I inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1 α . *Chemico-Biological Interactions*, 2015, 240, 48-58. ISSN 00092797.

LI, Kun, Jie WANG, Ming SHI, Jian LI, Li YAN, Haizhao ZHANG a Chengbiao LU. Prescription consisting of Vitamin C and Baicalin inhibits tumor growth by enhancing the antioxidant capacity in vivo. *JBUON*, 2015, 20(5), 1368-1372. ISSN 2241-6293.

LI, Ling-yun, Xi-lin ZHAO, Xi-feng FEI, Zhen-lun GU, Zheng-hong QIN a Zhong-qin LIANG. Bilobalide inhibits 6-OHDA-induced activation of NF- κ B and loss of dopaminergic neurons in rat substantia nigra. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2008, 29(5), 539-547. ISSN 1671-4083.

LI, Mao, Zhuo ZHANG, Donald L. HILL, Hui WANG a Ruiwen ZHANG. Curcumin, a Dietary Component, Has Anticancer, Chemosensitization, and Radiosensitization Effects by Down-regulating the MDM2 Oncogene through the PI3K/mTOR/ETS2 Pathway. *Cancer Research*. 2007, 67(5), 1988-1996. ISN 0008-5472

LI, Shuangjie, Zuo WANG, Ying Zhen YANG *et al.* Effects of momordicin on experimental murine coxsackievirus B3myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 41(6). ISSN 07351097.

LI, Wei-Zu, Wang-Yang WU, Huang HUANG, Yang-Yang WU a Yan-Yan YIN. Protective effect of bilobalide on learning and memory impairment in rats with vascular dementia. *Molecular Medicine Reports*, 2013. ISSN 1791-2997.

LI, Wen-Qun, Xiao-Hui LI, Jie DU, Wang ZHANG, Dai LI, Xiao-Ming XIONG a Yuan-Jian LI. Rutaecarpine attenuates hypoxia-induced right ventricular remodeling in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2016, 389(7), 757-767.

LI, Xian, Ju Hye YANG, Ye JIN *et al.* 15,16-Dihydrotanshinone I suppresses IgE-Ag stimulated mouse bone marrow-derived mast cell activation by inhibiting Syk kinase. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 169, 138-144. ISSN 03788741.

- LI, Xiao-Ang, Yuen-Shan HO, Lei CHEN a W.L. HSIAO. The Protective Effects of Icariin against the Homocysteine-Induced Neurotoxicity in the Primary Embryonic Cultures of Rat Cortical Neurons. *Molecules*, 2016, 21(11). ISSN 1420-3049.
- LI, Yan-Hua, Qiang XU, Wen-Huan XU, Xin-Hong GUO, Shu ZHANG a Yun-Dai CHEN. Mechanisms of protection against diabetes-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation by Tanshinone IIA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 2015, 1850(4), 813-823. ISSN 03044165.
- LI, Yanli, Yi GONG, Linglin LI, Hamid M. ABDOLMALEKY a Jin-Rong ZHOU. Bioactive tanshinone I inhibits the growth of lung cancer in part via downregulation of Aurora A function. *Molecular Carcinogenesis*, 2013, 52(7), 535-543. ISSN 08991987.
- LI, Yujie, Weiyan CAI, Xiaogang WENG, et al. Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos: A Systematic Pharmacology Review. Evidence-Based Complementary and *Alternative Medicine* . 2015, 2015, 1-16. ISSN 1741-427x.
- LI, Z., Z. SHANGGUAN, Y. LIU, J. WANG, X. LI, S. YANG a S. LIU. Puerarin protects pancreatic -cell survival via PI3K/Akt signaling pathway. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2014, 53(1), 71-79. ISSN 0952-5041.
- LIANG, Huiqing, Limin ZHANG, Hongguo WANG, Jinmo TANG, Jiaen YANG, Chuncheng WU a Shaodong CHEN. Inhibitory Effect of Gardenoside on Free Fatty Acid-Induced Steatosis in HepG2 Hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(12), 27749-27756. ISSN 1422-0067.
- LIANG, Xiaoguang, Bo LI, Fei WU, Tingzhao LI, Youjie WANG, Qiang MA a Shuang LIANG. Bitterness and antibacterial activities of constituents from *Evodia rutaecarpa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017, 17(1). ISSN 1472-6882.
- LIAO, Zheng-Gen, Tao TANG, Xue-Jing GUAN, Wei DONG, Jing ZHANG, Guo-Wei ZHAO, Ming YANG a Xin-Li LIANG. Improvement of Transmembrane Transport Mechanism Study of Imperatorin on P-Glycoprotein-Mediated Drug Transport. *Molecules*, 2016, 21(12). ISSN 1420-3049.
- LIM, Dong Wook, Nam-In BAEK, Yun Tai KIM, Changho LEE, In-Ho KIM a Daeseok HAN. Enhanced anti-immobility effects of Sanggenon G isolated from the root

bark of *Morus alba* combined with the α 2-antagonist yohimbine in the rat forced swim test. *Journal of Natural Medicines*, 2016, 70(3), 679-682. ISSN 1340-3443.

LIM, Hye-Sun, Sung-Eun JIN, Ohn-Soon KIM, et al. Alantolactone from *Saussurea lappa* Exerts Antiinflammatory Effects by Inhibiting Chemokine Production and STAT1 Phosphorylation in TNF- α and IFN- γ -induced in HaCaT cells. *Phytotherapy Research*. 2015, 29, 1088-1096. ISBN 10.1002/ptr.5354.

LIM, Hyun, Kun Ho SON, Hyeun Wook CHANG, Sam Sik KANG a Hyun Pyo KIM. Effects of Anti-inflammatory Biflavonoid, Ginkgetin, on Chronic Skin Inflammation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2006, 29(5), 1046-1049. ISSN 0918-6158.

LIM, Sung-Lyul, Sang-Yoon PARK, Seok-Geun LEE *et al.* Morusin induces cell death through inactivating STAT3 signaling in prostate cancer cells. *American Journal of Cancer Research*, 2015, 5(1), 289-299.

LIN, Fan-Li, Cheng-Hui LIN, Jau-Der HO, Jing-Lun YEN, Hung-Ming CHANG, George C. Y. CHIOU, Yu-Wen CHENG a George HSIAO. The natural retinoprotectant chrysophanol attenuated photoreceptor cell apoptosis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mouse model of retinal degeneration. *Scientific Reports*, 2017, 7. ISSN 2045-2322.

LIN, Chin-Chung, Jen-Jyh LIN, Ping-Ping WU *et al.* Wogonin, a Natural and Biologically-active Flavonoid, Influences a Murine WEHI-3 Leukemia Model in Vivo Through Enhancing Populations of T- and B-Cells. *In vivo*, 2013, 27(6), 733-738.

LIN, Li-Ling, Chieh-Ren HSIA, Chia-Lang HSU, Hsuan-Cheng HUANG a Hsueh-Fen JUAN. Integrating transcriptomics and proteomics to show that tanshinone IIA suppresses cell growth by blocking glucose metabolism in gastric cancer cells. *BMC Genomics*, 2015, 16(1). ISSN 1471-2164.

LIN, Tzu-Yu, Cheng-Wei LU, Wei-Jan HUANG a Su-Jane WANG. Osthole or imperatorin-mediated facilitation of glutamate release is associated with a synaptic vesicle mobilization in rat hippocampal glutamatergic nerve endings. *Synapse*, 2010, 64(5), 390-396. ISSN 08874476.

LIN, Y. G., A. B. KUNNUMAKKARA, A. NAIR, et al. Curcumin Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Ovarian Carcinoma by Targeting the Nuclear Factor- κ B Pathway. *Clinical Cancer Research*. 2007, **13**(11), 3423-3430. ISSN 1078-0432.

LIU, Chian-Jiun, Xuan-Yu LAI, Ya-Ling CHEN, Chia-Ling WANG, Ciao-Han WEI a Wen-Chung HUANG. Ginkgolide C Suppresses Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-10. ISSN 1741-427x.

LIU, Fang, Guo-quan SUN, Hua-yi GAO, Rui-sheng LI, Lanan-Wassy SOROMOU, Na CHEN, Yan-Hong DENG a Hai-hua FENG. Angelicin regulates LPS-induced inflammation via inhibiting MAPK/NF- κ B pathways. *Journal of Surgical Research*, 2013, 185(1), 300-309. ISSN 00224804.

LIU, G., M. GRIFMAN, J. MACDONALD, P. MOLLER, F. WONG-STAAAL a Q.-X. LI. Isoginkgetin enhances adiponectin secretion from differentiated adiposarcoma cells via a novel pathway involving AMP-activated protein kinase. *Journal of Endocrinology*, 2007, 194(3), 569-578. ISSN 0022-0795.

LIU, Huanyi, Yajie ZHU, Tao ZHANG *et al.* Anti-Tumor Effects of Atractylenolide I Isolated from *Atractylodes macrocephala* in Human Lung Carcinoma Cell Lines. *Molecules*, 2013, 18(11), 13357-13368. ISSN 1420-3049.

LIU J., J. HOU, C. JIANG, G. LI, H. LU, F. MENG et al. Deep Sequencing of the *Scutellaria baicalensis* Georgi Transcriptome Reveals Flavonoid Biosynthetic Profiling and Organ-Specific Gene Expression. *PLoS ONE*. 2015, 10(8).

LIU, Jia-Jun, Dong-Jun LIN, Pei-Qing LIU, Min HUANG, Xu-Dong LI a Ren-Wei HUANG. Induction of apoptosis and inhibition of cell adhesive and invasive effects by tanshinone IIA in acute promyelocytic leukemia cells in vitro. *Journal of Biomedical Science*. 2006-12-1, **13**(6), 813-823. ISSN 1021-7770.

LIU, Jianhui, Lixia GUO, Fei YIN, Yonglan ZHANG, Zixuan LIU a Yanwen WANG. Geniposide Regulates Glucose-Stimulated Insulin Secretion Possibly through Controlling Glucose Metabolism in INS-1 Cells. *PLoS ONE*. 2013, 8 (10).

LIU, Jie, Wei-Min ZHAI, Yuan-Xiao YANG *et al.* GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2015, 128, 41-49. ISSN 00913057.

LIU, Ming, Kaijun LIAO, Changxi YU, Xuejun LI, Suhuan LIU a Shuyu YANG. Puerarin Alleviates Neuropathic Pain by Inhibiting Neuroinflammation in Spinal Cord. *Mediators of Inflammation*, 2014, 1-9. ISSN 0962-9351.

LIU, R. T., J. T. TANG, L. B. ZHOU, J. Y. FU a Q. J. LU. Liquiritigenin Attenuates Alzheimer's-Like Neuropathology in an Amyloid Protein Precursor Transgenic Mouse Model and the Underlying Mechanisms. *InTech*, 2011. ISBN 978-953-307-257-9.

LIU, Ya-Jing, Shi-Yang LI, Jie HOU *et al.* Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against human carboxylesterase 2 in White Mulberry Root-bark. *Fitoterapia*, 2016, 115, 57-63. ISSN 0367326x.

LIU, Yuxin, Sirou XIE, Yu WANG, Kang LUO, Yang WANG a Yunqing CAI. Liquiritigenin Inhibits Tumor Growth and Vascularization in a Mouse Model of Hela Cells. *Molecules*, 2012, 17, 7206-7216.

LONG, Fangyi, Ting WANG, Ping JIA, Huafei WANG, Yi QING, Tingting XIONG, Mengjie HE a Xiaoli WANG. Anti-Tumor Effects of Atractylenolide-I on Human Ovarian Cancer Cells. *Medical Science Monitor*, 2017, 23, 571-579. ISSN 1643-3750.

LONG, R., F. YANG, J. DU, Z. QIAN, C. WANG a C. CHEN. Effects of Ligustilide on Tumor Growth and Immune Function in Institute of Cancer Research Mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2012, 11(3). ISSN 1596-9827.

LU, Chi-Cheng, Jai-Sing YANG, An-Cheng HUANG *et al.* Chrysophanol induces necrosis through the production of ROS and alteration of ATP levels in J5 human liver cancer cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010, 54(7), 967-976. ISSN 16134125.

LUNARDI, Paula, Patricia NARDIN, Maria Cristina GUERRA, Renata ABIB, Marina Concli LEITE a Carlos-Alberto GONÇALVES. Huperzine A, but not tacrine, stimulates S100B secretion in astrocyte cultures. *Life Sciences*, 2013, 92(12), 701-707. ISSN 00243205.

MA, Huiping, Xirui HE, Yan YANG, Maoxing LI, Dingjun HAO a Zhengping JIA. The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011, 134(3), 519-541. ISSN 03788741.

MA, Leige, Shiyan WANG, Fadao TAI, Gang YUAN, Ruiyong WU, Xiao LIU, Bin WEI a Xiangping YANG. Effects of bilobalide on anxiety, spatial learning, memory

and levels of hippocampal glucocorticoid receptors in male Kunming mice. *Phytomedicine*, 2012, 20(1), 89-96. ISSN 09447113.

MA, Li, Rurong MAO, Ke SHEN, Yuanhong ZHENG, Yueqi LI, Jianwen LIU a Lei NI. Atractylenolide I-mediated Notch pathway inhibition attenuates gastric cancer stem cell traits. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 450(1), 353-359. ISSN 0006291x.

MA, Song-Tao, Dong-lian LIU, Jing-jing DENG, Rui NIU a Rui-bin LIU. Effect of Arctiin on Glomerular Filtration Barrier Damage in STZ-Induced Diabetic Nephropathy Rats. *Phytotherapy Research*, 2013, 27, 1474–1480.

MA, Tuo, Kai GONG, Yufang YAN, Lihai ZHANG, Peifu TANG, Xiufang ZHANG a Yandao GONG. Huperzine A promotes hippocampal neurogenesis in vitro and in vivo. *Brain Research*, 2013, 1506, 35-43. ISSN 00068993.

MAERZ, Stefanie, Chun-Hua LIU, Wei GUO a Yi-Zhun ZHU. Anti-ischæmic effects of bilobalide on neonatal rat cardiomyocytes and the involvement of the platelet-activating factor receptor. *Bioscience Reports*, 2011, 31(5), 439-447. ISSN 0144-8463.

MAGGIOLINI, Marcello, Giancarlo STATTI, Adele VIVACQUA, Sabrina GABRIELE, Vittoria RAGO, Monica LOIZZO, Francesco MENICHINI a Sebastiano AMDÒ. Estrogenic and antiproliferative activities of isoliquiritigenin in MCF7 breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2002, **82**(4-5), 315-322. ISSN 09600760.

MAHALINGAM, Sharada, Liying GAO, Jacqueline EISNER, William HELFERICH a Jodi A. FLAWS. Effects of isoliquiritigenin on ovarian antral follicle growth and steroidogenesis. *Reproductive Toxicology*, 2016, 66, 107-114. ISSN 08906238.

MALIK, Tafheem, Sheema HASAN, Shahid PERVEZ, Tasneem FATIMA a Darakhshan Jabeen HALEEM. Nigella sativa Oil Reduces Extrapyramidal Symptoms (EPS)-Like Behavior in Haloperidol-Treated Rats. *Neurochemical Research*. 2016, 41(12), 3386-3398. ISSN 0364-3190.

MAN, Yonghong, Le YANG, Dongxian ZHANG a Yongyi BI. Cryptotanshinone inhibits lung tumor growth by increasing CD4⁺ T cell cytotoxicity through activation of the JAK2/STAT4 pathway. *Oncology Letters*, 2016. ISSN 1792-1074.

- MANI, Vijay, AktarulIslam SIDDIQUE, Sivaranjani ARIVALAGAN, NishaSusan THOMAS a Nalini NAMASIVAYAM. Zingerone ameliorates hepatic and renal damage in alcohol-induced toxicity in experimental rats. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2016, 6(3). ISSN 2231-0738.
- MAO, Xiao-Yuan, Dan-Feng CAO, Xi LI *et al.* Huperzine A Ameliorates Cognitive Deficits in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(5), 7667-7683. ISSN 1422-0067.
- MARTIN, Jan, Zuzana KRŠKOVÁ a Jaroslav DUŠEK. Huperzin A a jiné přírodní látky v léčbě Alzheimerovy choroby. *Praktické lékařství*. 2011; 7(1): 39–41.
- MATSUMOTO R. *et al.*, Aldo-keto reductase 1C1 induced by interleukin-1 β mediates the invasive potential and drug resistance of metastatic bladder cancer cells. *Scientific Reports*, 2016, 6.
- MATSUZAKI, Youichirou, Makoto KOYAMA, Toshiaki HITOMI, Tomoya YOKOTA, Mayumi KAWANAKA, Akiyoshi NISHIKAWA, Doris GERMAIN a Toshiyuki SAKAI. Arctiin induces cell growth inhibition through the down-regulation of cyclin D1 expression. *Oncology Reports*, 2008. ISSN 1021-335x.
- MENDEL, Marta, Krystyna SKALICKA-WOŹNIAK, Magdalena CHŁOPECKA a Natalia DZIEKAN. Effect of Imperatorin on the Spontaneous Motor Activity of Rat Isolated Jejunum Strips. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 2015, 1-8. ISSN 1741-427x.
- MENG, Qiang, Xing-ping DUAN, Chang-yuan WANG, *et al.* Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 38(1), 69-79. ISSN 1671-4083.
- MI, Chunliu, Juan MA, Ke Si WANG, *et al.* Imperatorin suppresses proliferation and angiogenesis of human colon cancer cell by targeting HIF-1 α via the mTOR/p70S6K/4E-BP1 and MAPK pathways. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017, 203, 27-38. ISSN 03788741.
- MICHAELSEN, Friedrich-Wilhelm, Mohamed E.M. SAEED, Jörg SCHWARZKOPF a Thomas EFFERTH. Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine*, 2015, 22(14), 1223-1231. ISSN 09447113.

MIN, Byulchorong, Heejin LEE, Ji Hye SONG, Myung Joo HAN a Jayong CHUNG. Arctiin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells and decreases adiposity and body weight in mice fed a high-fat diet. *Nutrition Research and Practice*, 2014, 8(6). ISSN 1976-1457.

MIRAJ, Sepideh. Therapeutic effects of *Rheum palmatum* L. (Dahuang): A systematic review. *Der Pharma Chemica*. 2016, 8(13). 50-54.

MOHAN, Vijay, Rajesh AGARWAL a Rana P. SINGH. A novel alkaloid, evodiamine causes nuclear localization of cytochrome-c and induces apoptosis independent of p53 in human lung cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 477(4), 1065-1071. ISSN 0006291x.

MOHANTA, Tapan Kumar, Yasinalli TAMBOLI a P. K. ZUBAIDHA. Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L. *Natural Product Research*. 2013, 28(10), 746-752. ISSN 1478-6419.

MOIENI-ARYA, M., Y. SHOOKOHINIA, L. HOSSEINZADEH a E. ALIZADEH. Effect of Osthole and oxypeucedanin on doxorubicin-induced apoptosis in PC12 cells. *Research in Pharmaceutical Science*, 2012.

MU, Xin, Guorong HE, Yinxia CHENG, Xiaoxiu LI, Bei XU a Guanhua DU. Baicalein exerts neuroprotective effects in 6-hydroxydopamine-induced experimental parkinsonism in vivo and in vitro. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2009, 92(4), 642-648. ISSN 00913057.

MURALIDHARAN-CHARI, Vandhana, Jaehan KIM, Ahlam ABUAWAD, Mubeena NAEEM, Huadong CUI a Shaker MOUSA. Thymoquinone Modulates Blood Coagulation in Vitro via Its Effects on Inflammatory and Coagulation Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(4). ISSN 1422-0067.

MURTHY, Kotamballi N. Chidambara, Guddadarangavvanahally K. JAYAPRAKASHA a Bhimanagouda S. PATIL. Cytotoxicity of obacunone and obacunone glucoside in human prostate cancer cells involves Akt-mediated programmed cell death. *Toxicology*, 2015, 329, 88-97. ISSN 0300483x.

NASR BOUZAIENE, Nouha, Fadwa CHAABANE, Aicha SASSI, Leila CHEKIR-GHEDIRA a Kamel GHEDIRA. Effect of apigenin-7-glucoside, genkwanin and

naringenin on tyrosinase activity and melanin synthesis in B16F10 melanoma cells. *Life Sciences*, 2016, 144, 80-85. ISSN 00243205.

NIE, Xu-qiang, Huai-hong CHEN, Jian-yong ZHANG *et al.* Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37(4), 483-496 [cit. 2016-12-22].

NIU, Hu, Jun Wei FAN, Gang Pu WANG, Jian WANG, Yan Biao CHU, Qi Feng YANG, Lin Bo WANG a Bin TIAN. Anti-tumor effect of polysaccharides isolated from *Taraxacum mongolicum* Hand-Mazz on MCF-7 human breast cancer cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017, 16(1), 83-89. ISSN 1596-9827.

NOTARBARTOLO, Monica, Paola POMA, Daniela PERRI, Luisa DUSONCHET, Melchiorre CERVELLO a Natale D'ALESSANDRO. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF-kB activation levels and in IAP gene expression. *Cancer Letters*. 2005, 224(1), 53-65. ISSN 03043835.

O'BRIEN, K., A. J. MATLIN, A. M. LOWELL a M. J. MOORE. The Biflavonoid Isoginkgetin Is a General Inhibitor of Pre-mRNA Splicing. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(48), 33147-33154. ISSN 0021-9258.

ODY, Penelope. *Tajemství tradiční čínské medicíny*. 1. vyd. Praha: Svojtka & Co., 2003. ISBN 80-7237-643-8.

OH, Hee Kyong, Se Jin JEON, Sunhee LEE *et al.* Swertisin ameliorates pre-pulse inhibition deficits and cognitive impairment induced by MK-801 in mice. *Journal of Psychopharmacology*, 2017, 31(2), 250-259. ISSN 0269-8811.

ONG, Yong Sze, Latifah SAIFUL YAZAN, Wei Keat NG, Mustapha M NOORDIN, Sarah SAPUAN, Jhi Biau FOO a Yin Sim TOR. Acute and subacute toxicity profiles of thymoquinone-loaded nanostructured lipid carrier in BALB/c mice. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11, 5905-5915. ISSN 1178-2013.

PAMUNUWA, Geethi, D. Nedra KARUNARATNE a Viduranga Y. WAISUNDARA. Antidiabetic Properties, Bioactive Constituents, and Other Therapeutic Effects of *Scoparia dulcis*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016, 1-11. ISSN 1741-427x.

- PARK, Kwang, Hyeonsoo PARK, Arulkumar NAGAPPAN, et al. Polyphenolic compounds from Korean *Lonicera japonica* Thunb. induces apoptosis via AKT and caspase cascade activation in A549 cells. *Oncology Letters*. 2017. ISSN 1792-1074.
- PARKER, Shefton, Brian MAY, Claire ZHANG, Anthony Lin ZHANG, Chuanjian LU a Charlie Changli XUE. A Pharmacological Review of Bioactive Constituents of *Paeonia lactiflora* Pallas and *Paeonia veitchii* Lynch. *Phytotherapy Research*. 2016, 30(9), 1445-1473. ISSN 0951418x
- PATEL, D. K., S. K. PRASAD, R. KUMAR a S. HEMALATHA. Cataract: A major secondary complication of diabetes, its epidemiology and an overview on major medicinal plants screened for anticataract activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2011, 1(4), 323-329. ISSN 22221808.
- PENG, Wei-Jie, Yong LIU, Yan-Rong YU *et al.* Rutaecarpine prevented dysfunction of endothelial gap junction induced by Ox-LDL via activation of TRPV1. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 756, 8-14. ISSN 00142999.
- PENG, Yong, Zhan-zhao FU, Cong-Shan GUO, Yan-Xia ZHANG, Ya DI, Bin JIANG a Qing-Wang LI. Effects and Mechanism of Baicalin on Apoptosis of Cervical Cancer HeLa Cells In-vitro. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 2015, 14(1).
- PERVIN, Mehnaz, MD Abul HASNAT, Trishna DEBNATH, Sa Ra PARK, Da Hye KIM a Beong Ou LIM. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antiproliferative Activity of *Angelica Dahurica* Root Extracts. *Journal of Food Biochemistry*. 2014, 38(3), 281-292. ISSN 01458884.
- POHANKA, Miroslav. Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Meet Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014, **15**(6), 9809-9825. ISSN 1422-0067.
- POLIER, G., J. DING, B V. KONKIMALLA *et al.* Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK9 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1. *Cell Death and Disease*, 2011, 2(7). ISSN 2041-4889.
- QU, Xian-Jun, Xue XIA, Yuan-Shu WANG *et al.* Protective effects of *Salvia plebeia* compound homoplantagin in on hepatocyte injury. *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 47(7), 1710-1715. ISSN 02786915.

- RAHMAN, Md. Ataur, Jae-Seung HONG a Sung-Oh HUH. Antiproliferative properties of *Saussurea lappa* Clarke root extract in SH-SY5Y neuroblastoma cells via intrinsic apoptotic pathway. *Animal Cells and Systems*. 2015, 19(2), 119-126. ISSN 1976-8354.
- RAHMAN, Naimur, Miso JEON, Ho-Yeon SONG a Yong-Sik KIM. Cryptotanshinone, a compound of *Salvia miltiorrhiza* inhibits pre-adipocytes differentiation by regulation of adipogenesis-related genes expression via STAT3 signaling. *Phytomedicine*, 2016, 23(1), 58-67. ISSN 09447113.
- RAJ, Anjali, Kenganora MRUTHUNJAYA, Subba Rao Venkata MADHUNAPANTULA a Santhepete Nanjundaiah MANJULA. Comparative Assessment of the Anti-oxidant and Anti-clastogenic Activity of *Morus alba* Leaves. *Free Radicals and Antioxidants*. 2017, 7(1), 123-127. ISBN: 10.5530/fra.2017.1.18
- RAMÍREZ-GODÍNEZ, Juan, Judith JAIMEZ-ORDAZ, Araceli CASTAÑEDA-OVANDO, Javier AÑORVE-MORGA, Verónica SALAZAR-PEREDA, Luis Guillermo GONZÁLEZ-OLIVARES a Elizabeth CONTRERAS-LÓPEZ. Optimization of Physical Conditions for the Aqueous Extraction of Antioxidant Compounds from Ginger (*Zingiber officinale*) Applying a Box-Behnken Design. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2017, 72(1), 34-40. ISSN 0921-9668.
- RAO, Yerra Koteswara, Meng-Jen LEE, Keru CHEN, Yi-Ching LEE, Wen-Shi WU a Yew-Min TZENG. Insulin-Mimetic Action of Rhoifolin and Cosmosiin Isolated from *Citrus grandis* (L.) Osbeck Leaves: Enhanced Adiponectin Secretion and Insulin Receptor Phosphorylation in 3T3-L1 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1-9. ISSN 1741-427x.
- REHMAN, Muneeb U., Bilal AHMAD, Ahmad ARIF *et al.* Zingerone protects against cisplatin-induced oxidative damage in the jejunum of Wistar rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 2015, 15(3), 199-206. ISSN 1598-2386.
- REN, Yu, Shuang-shuang HUANG, Xue WANG, Zhong-guan LOU, Xu-ping YAO a Guo-bin WENG. Ginkgetin induces apoptosis in 786-O cell line via suppression of JAK2-STAT3 pathway. *Iran Journal of Basic Medical Science*, 2016; 19, 1245-1250.
- RÍOS, José-Luis. Chemical Constituents and Pharmacological Properties of *Poria cocos*. *Planta Medica*. 2011, 77(07), 681-691. ISSN 0032-0943.

ROHINI K a Srikumar PS. Therapeutic Role of Coumarins and Coumarin-Related Compounds. *Journal of Biofertilizers & Biopesticides*, 2014, 05(01). ISSN 21556202.

SAHU, Bidya Dhar, Jerald Mahesh KUMAR a Ramakrishna SISTLA. Baicalein, a Bioflavonoid, Prevents Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury by Up-Regulating Antioxidant Defenses and Down-Regulating the MAPKs and NF- κ B Pathways. *PLoS ONE*, 2015, 10(7).

SAHU, Bidya Dhar, Jerald Mahesh KUMAR, Madhusudana KUNCHA, Roshan M. BORKAR, R. SRINIVAS a Ramakrishna SISTLA. Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice. *Life Sciences*, 2016, 144, 8-18. ISSN 00243205.

SASAKI, Hiroaki, Yuki KITO, Mariko TSUKADA, *et al.* Inhibitory activities of biflavonoids against amyloid- β peptide 42 cytotoxicity in PC-12 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(14), 2831-2833. ISSN 0960894x.

SCARPONI C., E. BUTTURINI, R. SESTITO, S. MADONNA, A. CAVANI, S. MARIOTTO *et al.* Inhibition of Inflammatory and Proliferative Responses of Human Keratinocytes Exposed to the Sesquiterpene Lactones Dehydrocostuslactone and Costunolide. *PLoS ONE*, 2014, 9(9).

SEITER, Maximilian A., Stefan SALCHER, Martina RUPP *et al.* Discovery of Sanggenon G as a natural cell-permeable small-molecular weight inhibitor of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP). *FEBS Open Bio*, 2014, 4(1), 659-671. ISSN 22115463.

SEMWAL, Ruchi Badoni, Deepak Kumar SEMWAL, Sandra COMBRINCK a Alvaro M. VILJOEN. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*, 2015, 117, 554-568. ISSN 00319422.

SEO, Woo Duck, Jun Young KIM, Hyung Won RYU *et al.* Identification and characterisation of coumarins from the roots of *Angelica dahurica* and their inhibitory effects against cholinesterase. *Journal of Functional Foods*, 2013, 5(3), 1421-1431. ISSN 17564646.

SHAH, Vikash Kumar, Jae Joon CHOI, Jin-Yi HAN, Mi Kyeong LEE, Jin Tae HONG a Ki-Wan OH. Pachymic Acid Enhances Pentobarbital-Induced Sleeping Behaviors via GABAA-ergic Systems in Mice. *Biomolecules*, 2014, 22(4), 314-320. ISSN 2005-4483.

- SHI, J., Q. JIANG, X. DING, W. XU, DW. WANG a M. CHEN. The ER Stress-Mediated Mitochondrial Apoptotic Pathway and MAPKs Modulate Tachypacing-Induced Apoptosis in HL-1 Atrial Myocytes. *PLoS ONE*, 2015 10(2).
- SHIN, D.-S., H.-N. KIM, K. D. SHIN, Y. J. YOON, S.-J. KIM, D. C. HAN a B.-M. KWON. Cryptotanshinone Inhibits Constitutive Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Function through Blocking the Dimerization in DU145 Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, 2009, 69(1), 193-202. ISSN 0008-5472.
- SCHWARZKOPF, T. M., S. HAGL, G. P. ECKERT a J. KLEIN. Neuroprotection by bilobalide in ischemia: Improvement of mitochondrial function. *Pharmazie*, 2013, 68(7), 584–589.
- SIGURDSSON, Steinthor a Sigmundur GUDBJARNASON. Effect of oral imperatorin on memory in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013, 441(2), 318-320. ISSN 0006291x.
- SIL, Rajarshi, RAY, Doel a Abhay Sankar CHAKRABORTI. Glycyrrhizin ameliorates insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and oxidative stress in fructose-induced metabolic syndrome-X in rat model. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2013, 51, 129-138.
- SONG, Jie, Hao-jun FAN, Hui LI, Hui DING, Qi LV a Shi-ke HOU. Zingerone ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting Toll-like receptor 4 signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2016, 772, 108-114. ISSN 00142999.
- SU, C.-C., G. W. CHEN, J. C. KANG a M. H. CHAN. Growth inhibition and apoptosis induction by tanshinone IIA in human colon adenocarcinoma cells. *Planta medica*. 2008, 74(11), 1357-1362.
- SU, Chien-Cheng a Yi-Hsiang LIN. Tanshinone IIA inhibits human breast cancer cells through increased Bax to Bcl-xL ratios. *International Journal of Molecular Medicine*. 2008, 22(3), 357-361.
- SU, Chun-Yan, Qian-Liang MING, Khalid RAHMAN, Ting HAN a Lu-Ping QIN. *Salvia miltiorrhiza*: Traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2015, 13(3), 163-182. ISSN 18755364.

SUH, Kwang Sik, Eun Mi CHOI, Young Soon LEE a Young Seol KIM. Protective effect of albiflorin against oxidative-stress-mediated toxicity in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Fitoterapia*, 2013a, 89, 33-41. ISSN 0367326x.

SUH, Kwang Sik, Young Soon LEE, Young Seol KIM a Eun Mi CHOI. Sciadopitysin protects osteoblast function via its antioxidant activity in MC3T3-E1 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 2013b, 58, 220-227. ISSN 02786915.

SUN, YaNan, Wei LI, SeokBean SONG, XiTao YAN, SeoYoung YANG a YoungHo KIM. Nuclear factor kappa B activation and peroxisome proliferator-activated receptor transactivational effects of chemical components of the roots of *Polygonum multiflorum*. *Pharmacognosy Magazine*. 2016, **12**(45), 31-35. ISSN 0973-1296.

SUNIL, Christudas, Veeramuthu DURAI PANDIYAN, Savarimuthu IGNACIMUTHU a Naif Abdullah AL-DHABI. Antioxidant, free radical scavenging and liver protective effects of friedelin isolated from *Azima tetraacantha* Lam. leaves. *Food Chemistry*, 2013, 139(1-4), 860-865. ISSN 03088146.

SUSANTI, Deny, Mohamed Zaffar Ali Mohamed AMIROUDINE, Mohamad Fazlin REZALI a Muhammad TAHER. Friedelin and lanosterol from *Garcinia prainiana* stimulated glucose uptake and adipocytes differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Natural Product Research*, 2013, 27(4-5), 417-424. ISSN 1478-6419.

TABATA, Keiichi, Yuki NISHIMURA, Taiji TAKEDA, Masahiro KURITA, Taketo UCHIYAMA a Takashi SUZUKI. Sesquiterpene lactones derived from *Saussurea lappa* induce apoptosis and inhibit invasion and migration in neuroblastoma cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, 127(4), 397-403. ISSN 13478613.

TANG, Dan, Hui-Jun LI, Jun CHEN, Chao-Wei GUO a Ping LI. Rapid and simple method for screening of natural antioxidants from Chinese herb *Flos Lonicerae Japonicae* by DPPH-HPLC-DAD-TOF/MS. *Journal of Separation Science*. 2008, 31(20), 3519-3526. ISSN 16159306.

TATSUZAWA, Fumi, Natsu TANIKAWA a Masayoshi NAKAYAMA. Red-purple flower color and delphinidin-type pigments in the flowers of *Pueraria lobata* (Leguminosae). *Phytochemistry*. 2017, **137**, 52-56. ISSN 00319422.

TIAN, Hui, Su QU, Yanzhen WANG, Zhaoqun LU, Man ZHANG, Yeyun GAN, Peng ZHANG a Jun TIAN. Calcium and oxidative stress mediate perillaldehyde-induced

apoptosis in *Candida albicans*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2017. ISSN 0175-7598.

TIAN, Jun, Yanzhen WANG, Zhaoqun LU, Chunhui SUN, Man ZHANG, Aihua ZHU a Xue PENG. Perillaldehyde, a Promising Antifungal Agent Used in Food Preservation, Triggers Apoptosis through a Metacaspase-Dependent Pathway in *Aspergillus flavus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(39), 7404-7413. ISSN 0021-8561.

TIAN, Ting, Hua CHEN a Ying-Yong ZHAO. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014, 158, 373-387. ISSN 03788741.

TRAN, Calvin Q., Antony S. TIN a Gary L. FIRESTONE. Artemisinin triggers a G1 cell cycle arrest of human Ishikawa endometrial cancer cells and inhibits cyclin-dependent kinase-4 promoter activity and expression by disrupting nuclear factor- κ B transcriptional signaling. *Anti-Cancer Drugs*, 2014, 25(3), 270-281. ISSN 0959-4973.

UCHINO, Kaho, Kuniaki OKAMOTO, Eiko SAKAI, E YONESHIMA, M. IWATAKE, Y FUKUMA, K NISHISHITA a T TSUKUBA. Dual Effects of Liquiritigenin on the Proliferation of Bone Cells: Promotion of Osteoblast Differentiation and Inhibition of Osteoclast Differentiation. *Phytotherapy Research*, 2015, 29(11), 1714-1721.

ULBRICHT, Catherine, Dawn COSTA, Chi DAM, et al. An Evidence-Based Systematic Review of Kudzu (*Pueraria lobata*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*. 2014, 12(1), 36-104. ISSN 1939-0211.

VALÍČEK, Pavel. Léčivé rostliny Číny a Vietnamu. První vydání. Benešov: Start, 2009. ISBN 978-80-86231-48-8.

VALÍČEK, Pavel. Léčivé rostliny Číny a Vietnamu. První vydání. Benešov: Start, 2010. ISBN 978-80-86231-52-5.

VENKATESAN, Ramu, Lalita SUBEDI, Eui-Ju YEO a Sun Yeou KIM. Lactucopicrin ameliorates oxidative stress mediated by scopolamine-induced neurotoxicity through activation of the NRF2 pathway. *Neurochemistry International*, 2016, 99, 133-146. ISSN 01970186.

VENKATESAN, Ramu, Won-Sik SHIM, Eui-Ju YEO a Sun Yeou KIM. Lactucopicrin potentiates neuritogenesis and neurotrophic effects by regulating Ca²⁺/CaMKII/ATF1 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017, 198, 174-183. ISSN 03788741.

VIJAYLAKSHMI, P. a R. RADHA. An overview: *Citrus maxima*. *The Journal of Phytopharmacology*. 2015, 4(5), 263-267. ISSN 2230-480X.

WANG, Dongdong, Chunbo LU, Feifei SUN, Mingxu CUI, Haibo MU, Jinyou DUAN a Huiling GENG. A tanshinone I derivative enhances the activities of antibiotics against *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Research in Microbiology*, 2016. ISSN 09232508.

WANG, Fei, Juan MA, Ke Si WANG, Chunliu MI, Jung Joon LEE a Xuejun JIN. Blockade of TNF- α -induced NF- κ B signaling pathway and anti-cancer therapeutic response of dihydrotanshinone I. *International Immunopharmacology*, 2015, 28(1), 764-772. ISSN 15675769.

WANG, Guo-Guang, Qing-Ying CHEN, Wei LI, Xiao-Hua LU a Xue ZHAO. Ginkgolide B increases hydrogen sulfide and protects against endothelial dysfunction in diabetic rats. *Croatian Medical Journal*. 2015, 56(1), 4-13.

WANG, Hong-Ling, Yu-Xiang LI, Ya-Ting NIU, *et al.* Observing Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Activities of Glycyrrhizin Through Regulating COX-2 and Pro-inflammatory Cytokines Expressions in Mice. *Inflammation*, 2015, 38(6), 2269-2278. ISSN 0360-3997.

WANG, Lin, Tao HU, Jing SHEN *et al.* Dihydrotanshinone I induced apoptosis and autophagy through caspase dependent pathway in colon cancer. *Phytomedicine*, 2015, 22(12), 1079-1087. ISSN 09447113.

WANG, Q, Y-P WANG, H LIN, L-Q ZHANG, L-J WU a L-X PANG. Antiproliferative and apoptotic effects of angelicin in highly invasive prostate cancer cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, 14(8). ISSN 1596-9827.

WANG, Qiang-Song, Teng GAO, Yuan-Lu CUI, Li-Na GAO a Heng-Li JIANG. Comparative studies of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* on anti-inflammatory activities. *Pharmaceutical Biology*, 2014, 52(9), 1189-1195. ISSN 1388-0209.

WANG, Rong, Hong WU, Jian CHEN, Shu-Ping LI, Li DAI, Zheng-Rong ZHANG a Wen-Yu WANG. Antiinflammation Effects and Mechanisms Study of Geniposide on Rats with Collagen-Induced Arthritis. *Phytotherapy Research*, 2017. ISSN 0951418x.

WANG, Shengpeng, Lu WANG, Zhi SHI, Zhangfeng ZHONG, Meiwan CHEN a Yitao WANG. Evodiamine Synergizes with Doxorubicin in the Treatment of Chemoresistant Human Breast Cancer without Inhibiting P-Glycoprotein. *PLoS ONE*, 2014, 9(5).

WANG, T., Kusudo T, Takeuchi T, Yamashita Y, Kontani Y, Okamatsu Y *et al.* Evodiamine Inhibits Insulin-Stimulated mTOR-S6K Activation and IRS1 Serine Phosphorylation in Adipocytes and Improves Glucose Tolerance in Obese/Diabetic Mice. *PLoS ONE*, 2013, 8(12).

WANG, Yue-Hua, Hai-Tao YU, Xiao-Ping PU a Guan-Hua DU. Baicalein Prevents 6-Hydroxydopamine-Induced Mitochondrial Dysfunction in SH-SY5Y Cells via Inhibition of Mitochondrial Oxidation and Up-Regulation of DJ-1 Protein Expression. *Molecules*, 2013, 18(12), 14726-14738. ISSN 1420-3049.

WANG, Yu-Lu, Jing-Xia WANG, Xiao-Xu HU *et al.* Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from Radix paeoniae Alba. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 179, 9-15. ISSN 03788741.

WANG, Y.-Q., M.-Y. WANG, X.-R. FU, *et al.* Neuroprotective effects of ginkgetin against neuroinjury in Parkinson's disease model induced by MPTP via chelating iron. *Free Radical Research*. 2015, **49**(9), 1069-1080. ISSN 1071-5762.

WANG, Z., N. WANG, S. HAN, D. WANG, S. MO *et al.* Dietary Compound Isoliquiritigenin Inhibits Breast Cancer Neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 Signaling Pathway. *PLoS ONE*, 2013, 8(7).

WATANABE, Yasuharu, Yoshinori NAGAI, Hiroe HONDA *et al.* Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation in vitro and Adipose Tissue Fibrosis through Inhibition of Innate Immune Responses in Mice. *Scientific Reports*, 2016, 6. ISSN 2045-2322.

WEI, Qian, Jianbo YANG, Jin REN, Aiguo WANG, Tengfei JI a Yalun SU. Bioactive phthalides from Ligusticum sinense Oliv cv. Chaxiong. *Fitoterapia*. 2014, **93**, 226-232. ISSN 0367326x.

WEN, Fengjiao, Meizhi SHI, Jialin BIAN, Hongjian ZHANG a Chunshan GUI. Identification of natural products as modulators of OATP2B1 using LC-MS/MS to quantify OATP-mediated uptake. *Pharmaceutical Biology*, 2015, 54(2), 293-302. ISSN 1388-0209.

WIDELSKI, Jaroslaw, Milena POPOVA, Konstantia GRAIKOU, Kazimierz GLOWNIAK a Ioanna CHINOU. Coumarins from *Angelica Lucida L.* - Antibacterial Activities. *Molecules*. 2009, **14**(8), 2729-2734. ISSN 1420-3049.

WIJESEKARA, Isuru, Chen ZHANG, Quang VAN TA, Thanh-Sang VO, Yong-Xin LI a Se-Kwon KIM. Physcion from marine-derived fungus *Microsporum sp.* induces apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. *Microbiological Research*, 2014, 169(4), 255-261. ISSN 09445013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO *monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for Artemisia annua L.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. ISBN 9241594438.

WSZELAKI, Natalia, Katarzyna PARADOWSKA, Marta K. JAMRÓZ, Sebastian GRANICA a Anna K. KISS. Bioactivity-Guided Fractionation for the Butyrylcholinesterase Inhibitory Activity of Furanocoumarins from *Angelica archangelica L.* Roots and Fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011, 59(17), 9186-9193. ISSN 0021-8561.

WU, Feihua, Hui WANG, Juan LI, Jingyu LIANG a Shiping MA. Homoplantaginin Modulates Insulin Sensitivity in Endothelial Cells by Inhibiting Inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 35(7), 1171-1177. ISSN 0918-6158.

WU, Lehao, Yunpeng FAN, Chao FAN, Yang YU, Lei SUN, Yu JIN, Yan ZHANG a Richard D. YE. Licocoumarone isolated from *Glycyrrhiza uralensis* selectively alters LPS-induced inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages. *European Journal of Pharmacology*. 2017, 801, 46-53. ISSN 00142999.

WU, Ling-Fang, Kun-Feng WANG, Xin MAO, et al. Screening and Analysis of the Potential Bioactive Components of *Poria cocos* (Schw.) Wolf by HPLC and HPLC-MSn with the Aid of Chemometrics. *Molecules*. 2016, **21**(2), 227-244. ISSN 1420-3049.

WU, Ping, Yu YAN, Lin-lin MA, *et al.* Effects of the Nrf2 Protein Modulator Salvianolic Acid A Alone or Combined with Metformin on Diabetes-associated Macrovascular and Renal Injury. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(42), 22288-22301. ISSN 0021-9258.

XIANG, K., L. CHENG, Z. LUO, J. REN, F. TIAN, L. TANG, T. CHEN a R. DAI. Glycyrrhizin Suppresses the Expressions of HMGB1 and Relieves the Severity of Traumatic Pancreatitis in Rats. *PLoS ONE*, 2014, 9(12).

XIAO, C. W., Q. A. JI, Z. I. RAJPUT, Q. WEI, Y. LIU a G. L. BAO. Antifungal efficacy of *Phellodendron Amurense* ethanol extract against *Trichophyton mentagrophytes* in rabbits. *Pakistan Veterinary Journal*. 2014, 34(2), 219-223. ISSN: 0253-8318

XIAO, Weidong, Aixi YU, Danli LIU, Jun SHEN a Zhigao XU. Ligustilide treatment promotes functional recovery in a rat model of spinal cord injury via preventing ROS production. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(10), 12005-12013. ISSN 1936-2625.

XIAO, Wenping, Shiming LI, Siyu WANG a Chi-Tang HO. Chemistry and bioactivity of *Gardenia jasminoides*. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2017, 25(1), 43-61. ISSN 10219498.

XIONG, Yuxia, Lei REN, Zhongqiong WANG, Zhengchuan HU a Yejiang ZHOU. Anti-proliferative Effect of Physcion on Human Gastric Cell Line via Inducing ROS-Dependent Apoptosis. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 73(2), 537-543. ISSN 1085-9195.

XIONG, Zhi-Qiang, Ying-Ying YANG, Qiao-Xia LIU, Cui-Cui SUN, Yu JIN a Yong WANG. Endophytes in the plant *Huperzia serrata*: fungal diversity and discovery of a new pentapeptide. *Archives of Microbiology*. 2015, 197(3), 411-418. ISSN 0302-8933.

XU, H., Y. LI, X. CHE, H. TIAN, H. FAN a K. LIU. Metabolism of Salvianolic Acid A and Antioxidant Activities of Its Methylated Metabolites. *Drug Metabolism and Disposition*, 2013, 42(2), 274-281. ISSN 1521-009x.

XU, Lixing, Yuebi LI, Qiang FU a Shiping MA. Perillaldehyde attenuates cerebral ischemia–reperfusion injury-triggered overexpression of inflammatory cytokines via

modulating Akt/JNK pathway in the rat brain cortex. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 454(1), 65-70. ISSN 0006291x.

XU, Min, Fa-Le CAO, Nai-Yi LI, Yong-Qiang LIU, Yan-Peng LI a Chun-Lei LV. Tanshinone IIA Reverses the Malignant Phenotype of SGC7901 Gastric Cancer Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(1), 173-177. ISSN 1513-7368.

XU, Shengmei, Weimin CHEN, Qingfeng XIE a Yang XU. Obacunone activates the Nrf2-dependent antioxidant responses. *Protein & Cell*, 2016, 7(9), 684-688. ISSN 1674-800x.

XU, Wei, Li YANG a Ji LI. Protection against β -amyloid-induced neurotoxicity by naturally occurring Z-ligustilide through the concurrent regulation of p38 and PI3-K/Akt pathways. *Neurochemistry International*, 2016, 100, 44-51. ISSN 01970186.

XU, Wenhao, Jingbo YU, Wen FENG a Weike SU. Selective Extraction of Gardenia Yellow and Geniposide from Gardenia jasminoides by Mechanochemistry. *Molecules*. 2016, 21(5), 540-. ISSN 1420-3049.

XU, Y., Q. LIU, C. LIU *et al.* Rutaecarpine suppresses atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through upregulating ABCA1 and SR-BI within RCT. *The Journal of Lipid Research*, 2014, 55(8), 1634-1647. ISSN 0022-2275.

YAN, Ying-Ying, Yi-Heng YANG, Wei-Wei WANG, et al. Post-Marketing Safety Surveillance of the Salvia Miltiorrhiza Depside Salt for Infusion: A Real World Study. *PLoS ONE*. 2017, 12(1). ISBN 10.1371/journal.pone.0170182

YANG Ch.-L., Y.-Y. LIU, Y.-G. MA, Y.-X. XUE, D.-G. LIU, Y. REN, X.-B. LIU, Y. LI a Z. LI. Curcumin Blocks Small Cell Lung Cancer Cells Migration, Invasion, Angiogenesis, Cell Cycle and Neoplasia through Janus Kinase-STAT3 Signalling Pathway. *PLoS ONE*. 2012, 7(5): e37960.

YANG, Jian, Xiaofei LUAN, Haiyan GUI *et al.* Byakangelicin induces cytochrome P450 3A4 expression via transactivation of pregnane X receptors in human hepatocytes. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162(2), 441-451. ISSN 00071188.

YANG, Meili, Junmin ZHANG, Ya LI, Xiao HAN, Kun GAO a Jianguo FANG. Bioassay-guided isolation of dehydrocostus lactone from Saussurea lappa: A new targeted cytosolic thioredoxin reductase anticancer agent. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2016, 607, 20-26. ISSN 00039861.

- YANG, Mengquan, Wenjing YOU, Shiwen WU, Zhen FAN, Baofu XU, Mulan ZHU, Xuan LI a Youli XIAO. Global transcriptome analysis of *Huperzia serrata* and identification of critical genes involved in the biosynthesis of huperzine A. *BMC Genomics*. 2017, **18**(1). ISSN 1471-2164.
- YANG, N.-D., S.-H. TAN, S. NG, Y. SHI, J. ZHOU, K. S. W. TAN, W.-S. F. WONG a H.-M. SHEN. Artesunate Induces Cell Death in Human Cancer Cells via Enhancing Lysosomal Function and Lysosomal Degradation of Ferritin. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(48), 33425-33441. ISSN 0021-9258.
- YANG, Nan, Zibo DONG, Gang TIAN, et al. Protective effects of organic acid component from *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz. against LPS-induced inflammation: Regulating the TLR4/IKK/NF- κ B signal pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016, 194, 395-402. ISSN 03788741.
- YAO, Edward C. a Lei XUE. Therapeutic Effects of Curcumin on Alzheimer's Disease. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2014, 03(04), 145-159. ISSN 2169-2459.
- YARNELL, Eric a Kathy ABASCAL. Dandelion (*Taraxacum officinale* and *T. mongolicum*). *Integrative Medicine*. 2009, 8(2), 35-38.
- YASEEN, Khan Md., Kumar VIMAL, Gajjar ANURADHA, Vyas NIRAJ, Panchal SIDDHARTH a Butani AMEE. Reverse Pharmacognosy In New Drug Discovery. *Current Pharma Research Journal*. 2007, 1(5), 31-36.
- YE, Yan, Hui WANG, Jian-Hong CHU, Gui-xin CHOU, Si-Bao CHEN, Huanbiao MO, Wang-fun FONG a Zhi-Ling YU. Atractylenolide II induces G1 cell-cycle arrest and apoptosis in B16 melanoma cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 136(1), 279-282. ISSN 03788741.
- YE, Zhen-Nan, Mu-Yuan YU, Ling-Mei KONG, Wei-Hua WANG, Yuan-Feng YANG, Jie-Qing LIU, Ming-Hua QIU a Yan LI. Biflavone Ginkgetin, a Novel Wnt Inhibitor, Suppresses the Growth of Medulloblastoma. *Natural Products and Bioprospecting*, 2015, 5(2), 91-97. ISSN 2192-2195.
- YOON, S.-O., S. SHIN, H.-J. LEE, H.-K. CHUN a A.-S. CHUNG. Isoginkgetin inhibits tumor cell invasion by regulating phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent matrix metalloproteinase-9 expression. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5(11), 2666-2675. ISSN 1535-7163.

YOU, Ok Heui, Sun-Hee KIM, Bonglee KIM, *et al.* Ginkgetin induces apoptosis via activation of caspase and inhibition of survival genes in PC-3 prostate cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(9), 2692-2695. ISSN 0960894x.

YOUNS, Mahmoud, Yu-Jie FU, Yuan-Gang ZU, Anne KRAMER, V. Badireenath KONKIMALLA, Bernhard RADLWIMMER, Holger SÜLTMANN a Thomas EFFERTH. Sensitivity and resistance towards isoliquiritigenin, doxorubicin and methotrexate in T cell acute lymphoblastic leukaemia cell lines by pharmacogenomics. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2010, 382(3), 221-234. ISSN 0028-1298.

YU, Fei, Jun ZHANG, Ya-zhuo LI, Zhen-ying ZHAO a Chang-xiao LIU. Research and Application of Adlay in Medicinal Field. *Chinese Herbal Medicines*. 2017, 9(2), 126-133. ISSN 16746384.

YU, Hua, Jian-Feng QIU, Li-Juan MA, Yuan-Jia HU, Peng LI a Jian-Bo WAN. Phytochemical and phytopharmacological review of *Perilla frutescens* L. (Labiatae), a traditional edible-medicinal herb in China. *Food and Chemical Toxicology*. 2016, 1-17. ISSN 02786915.

YU, Hui, Hai HU, Wuzhuang GONG, Yang LI, Zhanli WANG a Cuifeng WANG. The effects of evodiamine on serum total cholesterol and triglyceride levels are associated with the activation of the AMPK signaling pathway in rats with hyperlipemia. *Archives of Biological Sciences*, 2016, 68(3), 561-566. ISSN 0354-4664.

YU, Jae Sik, Hyun-Soo ROH, Seul LEE, Kiwon JUNG, Kwan-Hyuck BAEK a Ki Hyun KIM. Antiproliferative effect of *Momordica cochinchinensis* seeds on human lung cancer cells and isolation of the major constituents. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2017. ISSN 0102695x.

YU, Rui, Bi-xia YU, Jun-feng CHEN, Xiu-yi LV, Ze-jun YAN, Yue CHENG a Qi MA. Anti-tumor effects of Atractylenolide I on bladder cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2016, 35(1). ISSN 1756-9966.

YU, Yang, Mingyan PEI a Ling LI. Baicalin induces apoptosis in hepatic cancer cells in vitro and suppresses tumor growth in vivo. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2015, 8(6), 8958–8967.

YU, Zhenwei, Hongyan LV, Gang HAN a Ke MA. Ethosomes Loaded with Cryptotanshinone for Acne Treatment through Topical Gel Formulation. *PLoS ONE*, 2016, 11(7).

YUAN, Shu-Lan. Growth inhibition and apoptosis induction of tanshinone II-A on human hepatocellular carcinoma cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2004, 10(14), 2024-2028. ISSN 1007-9327.

YUXIAN, X., T. FENG, L. REN a L. ZHENGCAI. Tanshinone II-A inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Tumori*. 2009, 95(6), 789-795.

ZAHARA, Kulsoom, Shaista TABASSUM, Sidra SABIR, Muhammad ARSHAD, Rahmatullah QURESHI, Muhammad Shoaib AMJAD a Sunbal Khalil CHAUDHARI. A review of therapeutic potential of *Saussurea lappa*-An endangered plant from Himalaya. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014, 7, S60-S69. ISSN 19957645.

ZENG, Lu, WaiJiao TANG, JinJin YIN, LiJuan FENG, Yabing LI, Xiaorui YAO a BenJie ZHOU. Alisol A 24-Acetate Prevents Hepatic Steatosis and Metabolic Disorders in HepG2 Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016-12-9, 40(3-4), 453-464. ISSN 1015-8987.

ZHANG, Haijing, Chunhui ZHAO, Cui LV, Xiaoli LIU, Shijing DU, Zhi LI, Yongyan WANG a Wensheng ZHANG. Geniposide Alleviates Amyloid-Induced Synaptic Injury by Protecting Axonal Mitochondrial Trafficking. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 10. ISSN 1662-5102.

ZHANG, Ji, Chunlin YAN, Shu WANG, Yong HOU, Guiping XUE a Li ZHANG, Ji a. Chrysophanol attenuates lead exposure-induced injury to hippocampal neurons in neonatal mice. *Neural Regeneration Research*, 2014, 9(9). ISSN 1673-5374.

ZHANG, Jida, Gang CAO, Yunhua XIA, Chengping WEN a Yongsheng FAN. Fast analysis of principal volatile compounds in crude and processed *Atractylodes macrocephala* by an automated static headspace gas chromatography-mass spectrometry. *Pharmacognosy Magazine*. 2014, 10(39), 249. ISSN 0973-1296.

- ZHANG, Jing, Jia SONG a Jiang SHAO. Icariin attenuates glucocorticoid-induced bone deteriorations, hypocalcemia and hypercalciuria in mice. *International Journal of Clinical Experimental Medicine*, 2015, 8(5), 7306-7314. ISSN 1940-5901.
- ZHANG, Le-Le, Yu-Lian XU, Zheng-Hai TANG, *et al.* Effects of alisol B 23-acetate on ovarian cancer cells: G1 phase cell cycle arrest, apoptosis, migration and invasion inhibition. *Phytomedicine*, 2016, 23(8), 800-809. ISSN 09447113.
- ZHANG, She-Qing, Demian OBREGON, Jared EHRHART *et al.* Baicalein reduces β -amyloid and promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Journal of Neuroscience Research*, 2013, 91(9), 1239-1246. ISSN 03604012.
- ZHANG, Yizhi, Dejun SUN, Qingjin MENG, Wanxu GUO, Qihui CHEN a Ying ZHANG. Calcium channels contribute to albiflorin-mediated antinociceptive effects in mouse model. *Neuroscience Letters*, 2016, 628, 105-109. ISSN 03043940.
- ZHANG, Yuhong, Lijiao XU, Jingjun QIU, Minglong SUN, Chunmei XIA, Zhiqiang ZHOU a Tong LIU. Provenance variations in berberine content of *Phellodendron amurense*, a rare and endangered medicinal plant grown in Northeast China. *Scandinavian Journal of Forest Research*. 2014, 29(8), 725-733ISSN 0282-7581.
- ZHAO, Lin-Xia, Bao-Chun JIANG, Xiao-Bo WU, De-Li CAO a Yong-Jing GAO. Ligustilide attenuates inflammatory pain via inhibition of NF κ B-mediated chemokines production in spinal astrocytes. *European Journal of Neuroscience*, 2014, 39(8), 1391-1402. ISSN 0953816x.
- ZHAO, Qing, Xiao-Ya CHEN a Cathie MARTIN. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Science Bulletin*. 2016, 61(18), 1391-1398. ISSN 20959273.
- ZHAO, Yuan, Yinhan GUO a Xinbin GU. Salvianolic Acid B, a Potential Chemopreventive Agent, for Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Journal of Oncology*. 2011, 2011, 1-8. ISSN 1687-8450.
- ZHENG, J. L., B. S. LI, X. C. CAO, W. K. ZHUO a G. ZHANG. Alleviation of spinal cord injury by Ginkgolide B via the inhibition of STAT1 expression. *Genetics and Molecular Research*, 2016, 15(2). ISSN 16765680.

ZHENG, Li, Zhongyong ZHOU a Zhikuan HE. Baicalin inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 9(2), 1054-1060.

ZHENG, Xiao-Ke, Yan-Gang CAO, Ying-Ying KE, et al. Phenolic constituents from the root bark of *Morus alba* L. and their cardioprotective activity in vitro. *Phytochemistry*. 2017, **135**, 128-134. ISSN 00319422.

ZHOU Jie, Xiao-Dong QU, Zhi-Yun LI, Wei-Ji, Qi LIU, Yi-Hui MA a Jiao-Jiang HE. Salvianolic Acid B Attenuates Toxin-Induced Neuronal Damage via Nrf2-Dependent Glial Cells-Mediated Protective Activity in Parkinson's Disease Models. *PLoS ONE*, 2014, 9(7).

ZHOU, H., J. GAO, L. ZHOU, X. LI, W. LI, Y. XIA a B. YANG. Ginkgolide B inhibits renal cyst development in in vitro and in vivo cyst models. *AJP: Renal Physiology*, 2012, 302(10), F1234-F1242. ISSN 1931-857x.

ZHOU, Huabin, Pengyang BI, Xiangting WU, Furu HUANG a Hailong YANG. Improved Polysaccharide Production in Submerged Culture of *Ganoderma lucidum* by the Addition of Coixenolide. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2014, 172(3), 1497-1505. ISSN 0273-2289.

ZHOU, Jianyu, Linyuan WANG, Jingxia WANG, Chun WANG, Zhihui YANG, Chenglong WANG, Yingli ZHU a Jianjun ZHANG. Paeoniflorin and Albiflorin Attenuate Neuropathic Pain via MAPK Pathway in Chronic Constriction Injury Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1-11. ISSN 1741-427x.

ZHOU, Rongyi, Xinmin HAN, Jiaojiao WANG a Jichao SUN. Baicalin may have a therapeutic effect in attention deficit hyperactivity disorder. *Medical Hypotheses*, 2015, 85(6), 761-764. ISSN 03069877.

ZHU, Fan. Coix: Chemical composition and health effects. *Trends in Food Science & Technology*. 2017, 61, 160-175. ISSN 09242244.

ZHU, Ning, Jizong LIN, Kewan WANG, Meidan WEI, Qingzhuang CHEN a Yong WANG. Huperzine A protects neural stem cells against A β -induced apoptosis in a

neural stem cells and microglia co-culture system. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(6), 6425-6433. ISSN 1936-2625

ZHU, Wen-Qian, Jun WANG, Xu-Feng GUO, Zhou LIU a Wei-Guo DONG. Thymoquinone inhibits proliferation in gastric cancer via the STAT3 pathway in vivo and in vitro. *World Journal of Gastroenterology*. 2016, 22(16). ISSN 1007-9327.

ZHU, Zhe, Lu DING, Wen-feng QIU, Hong-fu WU a Rui LI. Salvianolic acid B protects the myelin sheath around injured spinal cord axons. *Neural Regeneration Research*, 2016, 11(3), 487- . ISSN 1673-5374.

Citace obrázků

Obrázek 1: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/albiflorin.html#>

Obrázek 2: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/alisol-a-24-acetat.html>

Obrázek 3: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/alisol-b-23-acetat.html#>

Obrázek 4: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/angelicin.html#>

Obrázek 5: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/arctiin.html#>

Obrázek 6: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/artemisinin.html#>

Obrázek 7: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/atractylenolid-i.html#>

Obrázek 8: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/atractylenolid-i.html#>

Obrázek 9: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/baicalein.html#>

Obrázek 10: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/baicalin.html#>

Obrázek 11: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 5.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/ecdyson.html#>

Obrázek 12: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 29.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/bilobalid.html#>

Obrázek 13: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 28.2.2017].

Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/byakangelicin.html>

Obrázek 14: AUTOR NEUVEDEN. *Genome.jp* [online]. [cit. 17.3.2017]. Dostupný na

WWW: <http://www.genome.jp/Fig/compound/C17566.gif>

Obrázek 15: AUTOR NEUVEDEN. *Northerncheminc.com* [online]. [cit. 17.3.2017].

Dostupný na WWW: <http://www.northerncheminc.com/pharmaceutical-intermediates/coisol.html>

Obrázek 16: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 25.8.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/apigenin-7-glucosid.html#>

Obrázek 17: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 25.8.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/dehydrocostuslakton.html#>

Obrázek 18: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/evodiamin.html#>

Obrázek 19: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/friedelin.html#>

Obrázek 20: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/physcion.html#>

Obrázek 21: AUTOR NEUVEDEN. *Chemfaces.com* [online]. [cit. 17.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://www.chemfaces.com/natural/Gardenoside-CFN90237.html>

Obrázek 22: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 17.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/geniposid.html#>

Obrázek 23: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 21.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/6-gingerol.html>

Obrázek 24: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/ginkgetin.html#>

Obrázek 25: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/ginkgolid-a.html>

Obrázek 26: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/ginkgolid-b.html>

Obrázek 27: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/ginkgolid-c.html>

Obrázek 28: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/glycyrrhizin.html#>

Obrázek 29: AUTOR NEUVEDEN. *Ebiochemicals.com* [online]. [cit. 28.2.2017].
Dostupný na WWW: <http://www.ebiochemicals.com/Product/eb000073484.html>

Obrázek 30: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/huperzin-a.html#>

Obrázek 31: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/chrysophanol.html#>

Obrázek 32: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/icariin.html#>

Obrázek 33: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 28.2.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/imperatorin.html#>

Obrázek 34: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/isoginkgetin.html#>

Obrázek 35: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 8.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/isoliquiritigenin.html#>

Obrázek 36: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/curcumin.html#>

Obrázek 37: AUTOR NEUVEDEN. *Chemsrc.com* [online]. [cit. 8.3.2017]. Dostupný
na WWW: http://www.chemsrc.com/en/cas/75629-19-5_254374.html

Obrázek 38: AUTOR NEUVEDEN. *Genome.jp* [online]. [cit. 17.3.2017]. Dostupný na
WWW: http://www.genome.jp/db/pcidb/kna_cpds/3312

Obrázek 39: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/z-ligustilid.html#>

Obrázek 40: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 8.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/liquiritigenin.html#>

Obrázek 41: YIKRAZUUL. *Wikipedia.org* [online]. [cit. 28.2.2017]. Dostupný na
WWW: <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Veronicastraside>

Obrázek 42: YIKRAZUUL. *Wikipedia.org* [online]. [cit. 28.2.2017]. Dostupný na
WWW: https://en.m.wikipedia.org/wiki/Momordicin_I

Obrázek 43: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 8.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/morusin.html#>

Obrázek 44: AUTOR NEUVEDEN. *Kanaya.naist.jp* [online]. [cit. 8.3.2017].
Dostupný na WWW:
http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/information.jsp?word=C00004028

Obrázek 45: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/obacunon.html#>

Obrázek 46: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 28.2.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/oxypeucedanin.html#>

Obrázek 47: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/pachymasaurin.html#>

Obrázek 48: AUTOR NEUVEDEN. *Sigmaaldrich.com* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: [https://www.carlroth.com/en/en/Chemicals/A-Z-Chemicals/P/\(-\)-Perillaldehyde/\(-\)-Perillaldehyde/p/000000010000a4a100020023_en](https://www.carlroth.com/en/en/Chemicals/A-Z-Chemicals/P/(-)-Perillaldehyde/(-)-Perillaldehyde/p/000000010000a4a100020023_en)

Obrázek 49: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/puerarin.html#>

Obrázek 50: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/rutaecarpin.html>

Obrázek 51: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/salvianolsaure-a.html#>

Obrázek 52: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/salvianolsaure-b.html#>

Obrázek 53: AUTOR NEUVEDEN. *Genome.jp* [online]. [cit. 8.3.2017]. Dostupný na
WWW: <http://kanaya.naist.jp/sun/MSdata/SD/C00008383.gif>

Obrázek 54: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/sciadopitysin.html#>

Obrázek 55: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 16.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/spinosin.html#>

Obrázek 56: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/swertisin.html#>

Obrázek 57: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/dihydrotanshinon-i.html#>

Obrázek 58: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 30.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/criptotanshinon.html#>

Obrázek 59: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/tanshinon-i.html#>

Obrázek 60: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 31.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/tanshinon-ia.html#>

Obrázek 61: AUTOR NEUVEDEN. *Sigmaaldrich.com* [online]. [cit. 26.12.2016].
Dostupný na WWW:
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/274666?lang=en&ion=CZ>

Obrázek 62: AUTOR NEUVEDEN. *Phyproof.phytolab.de* [online]. [cit. 17.3.2017].
Dostupný na WWW: <http://phyproof.phytolab.de/wogonin.html#>

Obrázek 63: EDGAR181. *Wikipedia.org* [online]. [cit. 17.3.2017]. Dostupný na
WWW: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Zingerone.png>

Obrázek 64: YASEEN, Khan Md., Kumar VIMAL, Gajjar ANURADHA, Vyas NIRAJ, Panchal SIDDHARTH a Butani AMEE. Reverse Pharmacognosy In New Drug Discovery. *Current Pharma Research Journal*. 2007, 1(5), 31-36.

Přílohy

Příloha 1. Afinita jednotlivých přírodních sloučenin k enzymu AKR1C1 předpovězená pomocí molekulového modelování

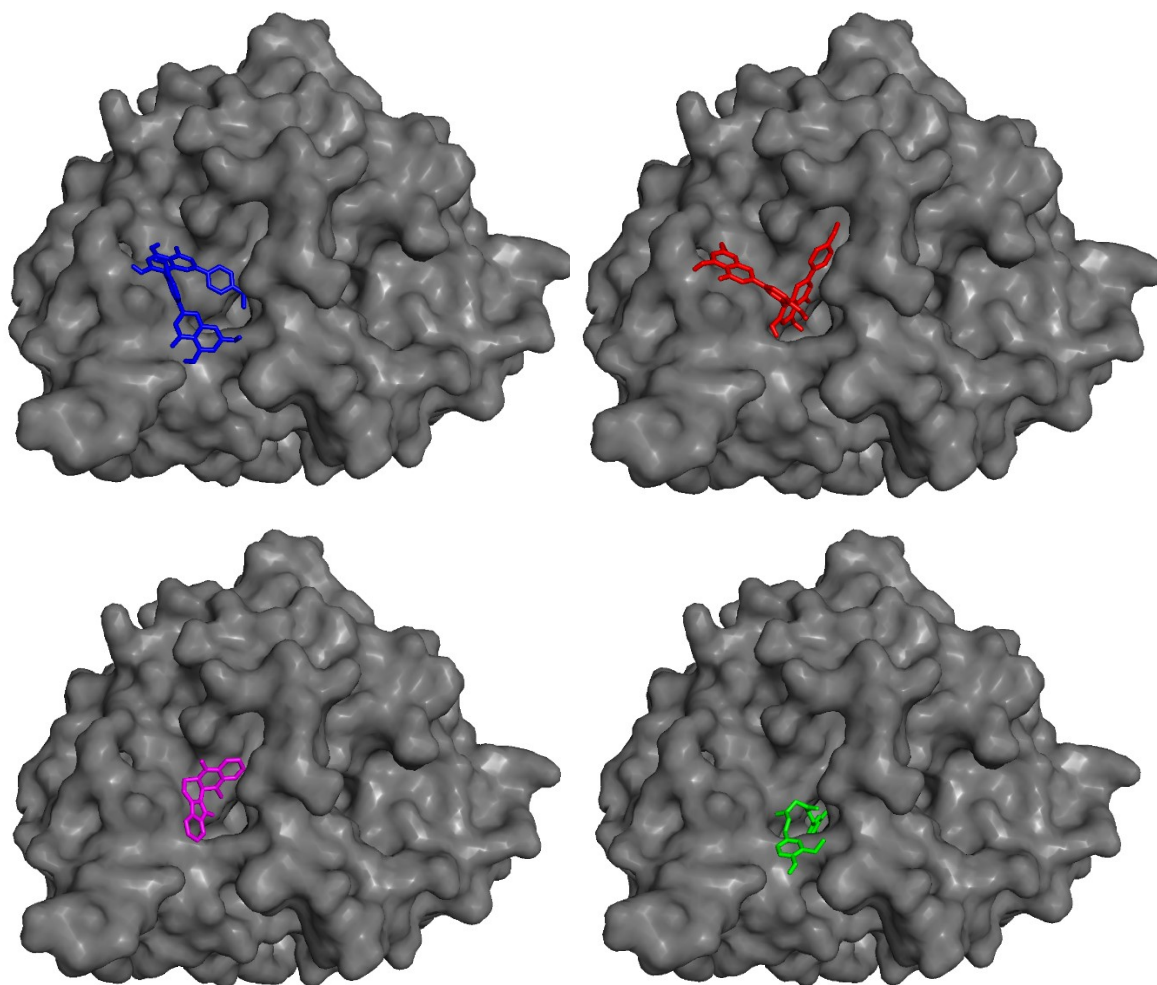
Tab. 1. Přírodní látky a jejich afinita k enzymu AKR1C1 (PDB 3C3U) vyjádřená pomocí minimální energie (kcal/mol). Čím nižší je hodnota minimální energie, tím vyšší je předpokládaná afinita sloučeniny k enzymu. Modelování bylo provedeno i pro kyselinu 3,5-dichlorsalicylovou, což je kyselina, která je vázaná v krystalové struktuře AKR1C1.

	Minimální energie (Kcal/mol)		Minimální energie (Kcal/mol)
Isoginkgetin	-9,7	Ikarin	-7,4
Sciadopitysin	-9,2	Obakunon	-7,4
Evodiamin	-9,0	Oxypeucedanin	-7,4
Rutaecarpin	-8,9	Byakangelicin	-7,3
Alisol A 24-acetát	-8,8	Fyscion	-7,3
Salvialonová kyselina B	-8,7	Glycyrrhizin	-7,2
Cosmosiin	-8,7	Salvialonová kyselina A	-7,2
Kurkumin	-8,6	Ginkgolid B	-7,1
Lonicerin	-8,6	Ligustilid	-7,1
Baikalin	-8,4	Momordicin	-7,1
Ginkgetin	-8,4	Perillaldehyd	-7,1
Morusin	-8,4	Thymochinon	-7,1
Homoplantagin	-8,3	Kyselina pachymová	-7,0
Isoliquiritigenin	-8,3	Arctiin	-6,9
Puerarin	-8,0	Gingerol	-6,9
Swertisin	-8,0	Mulberrin	-6,9
B-Ekdyson	-7,9	Angelicin	-6,8
Kryprotanshinon	-7,9	Wogonin	-6,8
Liquiritigenin	-7,9	Geniposid	-6,7
Albiflorin	-7,8	Ginkgolid C	-6,6
Baikalein	-7,8	Artemisinin	-6,5
Imperatorin	-7,8	Atraktylenolid I	-6,4
Tanshinon IIA	-7,8	Ginkgolid A	-6,4
Spinosin	-7,8	Coixol	-6,4
Friedelin	-7,7	Bilobalid	-6,2
Tanshinon I	-7,7	Zingeron	-6,2
Dihydratanshinon	-7,6	Atraktylenolid II	-6,1
Chrysofanol	-7,6	Huperzin A	-6,1
Kuwanon G	-7,6	Dehydrokostuslakton	-6,0
Kyselina 3,5-dichlorsalicylová			-6,8

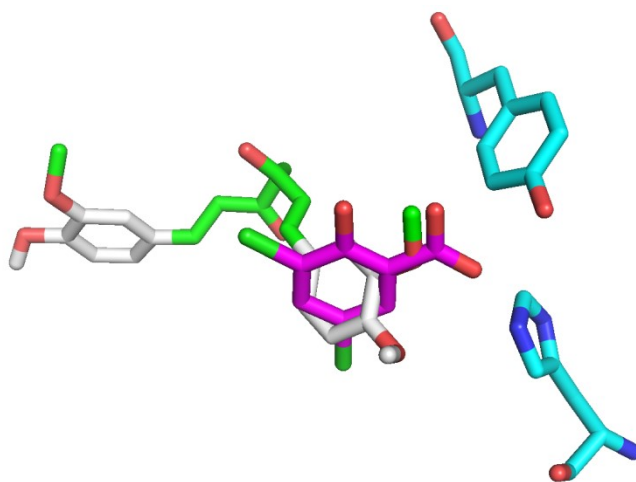
Z výsledků molekulového modelování vyplývá, že nejvyšší afinitu k enzymu AKR1C1 by mohl mít isoginkgetin, sciadopitysin a evodiamin (Tab. 1). Do aktivního místa však nejvíce zasahuje kurkumin (Obr. 1 a 2). AKR1C1 je enzym, jehož exprese je významně zvýšena u nádoru močového měchýře a je spojena i s tvorbou metastáz (Matsumoto *et*

al. 2016). U isoginkgetinu i u kurkuminu byla na úrovni buněčných linií prokázána významná protinádorová aktivita i schopnost inhibovat procesy spojené s angiogenezí. Je tedy otázkou, zda se na účinku těchto přírodních látek nepodílí i enzym AKR1C1. U sloučenin, jejichž minimální energie je srovnatelná nebo menší než minimální energie vypočítaná pro kyselinu 3,5-dichlorsalicylovou, by bylo vhodné otestovat jejich vliv na enzym AKR1C1.

Při molekulovém modelování byly použity programy: ChemBioOffice 2010, MGL Tools 1.5.6 a AutoDock Vina 1.1.2



Obr. 1. Vazba isoginkgetinu (modrá), sciadopitysinu (červená), evodiaminu (růžová) a kurkuminu (zelená) k enzymu AKR1C1.



Obr. 2. Orientace kurkuminu v aktivním místě AKR1C1. Kurkumin je zobrazen zeleně, kyselina 3,5-dichlorsalicylová růžově, katalytické aminokyseliny Tyr55 a His117 modře.