

Fytoterapeutika a jejich vliv na orální zdraví (Souborný referát)

Chytilová K., Pazdera J., Tvrđý P.

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF UP a FN, Olomouc

SOUHRN

V přehledném článku autoři prezentují současné poznatky o botanických charakteristikách některých rostlin a bobulovitých plodů (brusinka, ostružiník, jahoda, vinná réva, zimolez) a příznivém vlivu látek v nich obsažených (proantokyaniny, antokyaniny, kyselina elagilová, flavonoidy) na orální zdraví. Řada těchto příznivých účinků byla v minulosti využívána v lidovém léčitelství. V současnosti jsou tyto vlastnosti předmětem intenzivního výzkumu a byly potvrzeny také testy prováděnými in vitro. Pozornost je věnována zejména protizánětlivým, antibakteriálním a antikancerogenním účinkům těchto látek a možnostem jejich terapeutického využití ve stomatologii.

Klíčová slova: fytoterapeutika - orální zdraví

SUMMARY

Chytilová K., Pazdera J., Tvrđý P.: Phytotherapeutics and Their Effects of Oral Health

In the review the authors outline present knowledge on botanical characteristics of some plants and berrylike fruits (cranberry, blackberry, strawberry, grapevine, honeysuckle) and favorable effects of compounds they contain (protoanthocyanins, anthocyanins, ellagic acid, flavonoids) on oral health. Some of these favorable effects have been used in folk medicine in the past. At the present time these properties are the subject of intensive research and they have been also confirmed in tests performed in vitro. The attention is devoted especially to their anti-inflammatory, antibacterial and anticancer effects and their possible use in stomatology.

Key words: phytotherapeutics - oral health

Prakt. zub. Léč., roč. 58, 2010, č. 6, s. 83–87.

ÚVOD

Bobulovité plody, obsažené v našem jídelníčku, si získávají oblibu díky potenciálnímu přínosu pro lidské zdraví. Obsahují množství fytochemických látek s pozoruhodnými biologickými vlastnostmi jako jsou antioxidantní, antikancerogenní, neuroprotektivní, kardioprotektivní a protizánětlivé. Další zajímavý a pro lidský organismus prospěšný je antidiabetický účinek, zvýšení kapilární cirkulace, snížení rizika makulární degenerace a diabetické retinopatie a také prevence glaukomu a katarakty [3, 11, 13].

Z pohledu stomatologie je nejdůležitější antikancerogenní účinek, vliv na mikrobiální flóru, hlavně jejich antiadherenční, protizánětlivý a antioxidantní účinek.

Velkoplodá kanadská brusinka, neboli Klivka velkoplodá (*Vaccinium macrocarpon*, syn. *Oxycoccus macrocarpus*)



je rostlinný druh příbuzný našim brusinkám. Na plazivém stonku vyrůstají červené bobule, podstatně větší než plody našich brusinek.

V Severní Americe a ve východní části Kanady má užívání brusinek dlouhou tradici, sahající až k původnímu indiánskému obyvatelstvu. Brusinky byly využívány k léčbě žaludefčních potíží nebo onemocnění močového ústrojí. Díky vysokému obsahu vitamínu C pomáhaly námořníkům předcházet kurdějím. Právě obsažený vitamin C společně s kyselinou citronovou, jablečnou a především flavonoidy příznivě ovlivňuje pH v močových cestách a podporuje obranyschopnost sliznice. Kyselina hippurová a D-mannóza brusinek působí vůči bakteriím, vyvolávajícím močovou infekci. Prostřednictvím kyseliny elagilové brání kolonizaci bakterií, především streptokoků a bakterie *Escherichia coli*, která je nejčastější příčinou infekcí močových cest. Brusinky navíc snižují nežádoucí zápach moči a tak pomáhají při problémech doprovázejících inkontinenci. Brusinky jsou velmi silnými antioxidanty. V bobulích přítomné antokyaniny a proantokyaniny poskytují organismu velmi účinnou ochranu před volnými radikály. Pro svůj vysoký obsah vitamínů, minerálů a flavonoidů jsou také významným doplňkem stravy v obdobích, kdy je nutné posilovat imunitu.

Předmětem výzkumu byla analýza chemického složení, antiproliferativní a protektivní účinek extraktu z brusinek. Jako základní fytochemické látky obsažené v brusinkách byly identifikovány flavonové glykosidy, antokyaniny, proantokyaniny, organické a fenolové kyseliny. Pozornost byla věnována zejména jejich antiproliferativnímu účinku na ústní, střevní a prostatické nádorové linie lidských buněk. Nejvyšší protinádorový efekt všech sledovaných buněčných linií byl prokázán u polyfenolové frakce [10].

Bodet a spol. [2] ve své studii použili lidské gingivální fibroblasty jako buněčný model, na kterém byl indukován zánětlivý proces pomocí lipopolysacharidu (LPS) z buněčné stěny *A. actinomycetem comitans*. Poté byla aplikována vysokomolekulární nedialyzovaná frakce brusinek (NFB), která zcela potlačila produkci a aktivitu matrixových metaloproteináz (MMP) a elastáz [1]. Při iritaci fibroblastů s využitím LPS z *P. gingivalis*, frakce brusinek inhibovala kolagenolytickou aktivitu, a tím redukovala poškození kolagenu typu I. Chymotrypsinová aktivita *T. denticola*, degradující transferin, fibrinogen, imunoglobuliny, 1-antitrypsin a další základní membránové proteiny, byla také inhibována NFB. NFB kompletně inhibovala IL-8, IL-6, PGE₂, snižovala expresi cyklooxygenázy 2, mitogen-aktivovaného proteinu a protein-serin kinázy 3 a 6. Výsledky naznačují, že NFB může mít efekt na zpomalení progresu onemocnění parodontu.

Ostružiník ojiněný (*Rubus occidentalis*)



je rostlina hojně pěstovaná zejména v Oregonu (USA). Tmavě fialové až černé plody ostružiníku obsahují vysokou hladinu bioflavonoidů. Účinky bioflavonoidů jsou antioxidační, antikancerogenní, kardioprotektivní, hepatoprotektivní, zpomalují degradaci mozku, pomáhají v léčbě pneumonie a jiných zánětů, snižují nepříznivé vedlejší účinky ozáření a chemoterapie a působí detoxikačně. Antioxidační účinek bioflavonoidů potencuje antioxidační účinek vitamínu C, nebo působí synergicky. To má praktický význam zejména v rámci prevence nádorových a srdečních onemocnění a onemocnění dýchacích cest. Účinnost barviva se zachovává i konzervací. Nežádoucí vedlejší účinky nejsou známy. Maliny mají asi třetinu antioxidačního potenciálu ostružin, tmavší druhy malinoostružin asi polovinu. Ostružiník obsahuje také draslík, hořčík, železo, vlákninu a kyselinu listovou. Obsah salicylátů je možno využít při léčbě zánětů, nachlazení, některých forem revmatismu a v prevenci trombóz. U osob alergických na salicyláty však mohou stejnou alergickou reakci vyvolat i ostružiny.

Na izolované buněčné linii, získané z orálního spinocelulárního karcinomu (OSK), se podařilo prokázat, že etanolový extrakt ze zmrzlého, vysušeného ostružiníku inhibuje buněčnou proliferaci, blokuje translaci angiogenetického cytokinového endoteliálního růstového faktoru, potlačuje aktivitu NO-syntetázy a vyvolává jak apoptózu, tak konečnou buněčnou diferenciaci [9].

Jiná studie prokázala chemopreventivní účinek extraktu z ostružiníku [4]. Podařilo se identifikovat dvě základní komponenty (ferulikovou kyselinu a beta-sitosterol), které inhibují růst abnormálních (pre maligních a maligních) lidských epiteliálních buněčných linií. Mechanismus účinku ferulikové kyseliny spočívá v redistribuci maligních a pre maligních buněk v G2/M fázi buněčného cyklu. Beta-sitosterol ovlivnil buňky ve fázi G0/G1 a G2/M. Extrakt z ostružiníku navodil také pokles hladiny cyklinu A, cyklického genu 2-buněčného dělení (*cdc2*) v pre maligních buňkách a cyklinů B1, D1, *cdc2* v maligní buněčné linii. Současně se zvýšila hladina *p21waf1/cip1* v maligních nádorových buňkách.

Při další analýze ezofageálního a střevního

karcinomu u hlodavců, indukovaného také benzo(a)pyrenem, se autoři věnovali právě molekulárním mechanismům působení extraktu ze zmrzlého ostružiníku. Zkoumali efekt na transaktivaci proteinu 1 (AP-1) a nukleárního faktoru (NFkappaB). Stimulace epidermálních myších buněčných linií pomocí benzo(a)pyren diol-epoxidu (konečný karcinogen benzopyrenu) aktivovala AP-1 a NFkappaB. Působení extraktu na AP-1 a NFkappaB se zdá být cestou inhibice mitogenní proteinkinázy a také inhibice fosforylace podjednotky kappaB. Žádná z frakcí nepůsobila na p53. Z pohledu důležitých rolí AP-1 a NFkappaB v progresi a propagaci tumoru tyto výsledky naznačují schopnost ostružiníku inhibovat rozvoj tumoru [6].

Další studie byly zaměřeny na zpracování a způsob aplikace extraktu z ostružiníku. Na sliznici ústní dutiny byl aplikován mukoadhezivní gel s látkami získanými z ostružin a po pětiminutové aplikaci gelu byla odebrána periferní krev k stanovení hladiny antokyaninů. Bylo zjištěno, že po topické aplikaci došlo k rychlejší a vyšší distribuci antokyaninů do krve než při celkovém podání [8]. Z výše uvedených studií vyplývá možnost využití extraktu z ostružiníku k topické aplikaci v profylaxi, nebo jako adjuvantní terapie při léčbě orofaryngeálních karcinomů.

Jahoda zahradní (*Fragara ananassa*)



je samosprašná bylina velikosti cca 30 cm. Plody velikosti 5x5 cm, barvy červené, kuželovitého tvaru, obsahují vitamín C a železo. Moderní zahradní jahody jsou kříženci vyšlechtění z jahodníku chilského (*F. chiloensis*) a jahodníku virginského (*F. virginiana*). První má větší plody s chutí po ananasu a do Evropy byl přivezen roku 1712, druhý, jenž byl poprvé popsán roku 1621, má plody prvotřídní chuti a jako Little Scarlet se stále komerčně využívá k výrobě džemů. Přibližně od 14. století se v anglických a francouzských zahradách pěstoval jahodník lesní (*Fragaria vesca*). V 17. století byl dovezen z Ameriky do Evropy druh jahodníku *Fragaria virginiana*. Roku 1766 představil ve Versailles královský zahradník Ludvíka XV. Antoine Duchesne nového amerického křížence *Fragaria*

virginiana x *Fragaria chiloensis*. Tento kříženec se stal předchůdcem nového druhu velkoplodých jahodníků, které byly později dále šlechtěny v Holandsku. Zde byl vypěstován první velkoplodý jahodník *Fragaria ananassa*.

V nedávných studiích byla věnována zvláštní pozornost elagilové kyselině, která je obsažena v jahodách (*Fragara ananassa*) a maliníku medvědí (Rubus ursinus). Jako studijní buněčný model bylo použito embrya syrského křečka. Na buněčné linii embrya byl aplikován benzo(a)pyren spolu s frakcí obsahující elagilovou kyselinu na 24 hodin, anebo byla aplikována pouze elagilová kyselina na dobu 6 dní a až poté na 24 hodin aplikován benzo(a)pyren. Elagilová kyselina již v iniciálním stadiu působení benzo(a)pyrenu inhibovala maligní transformaci buněk, a tím zabránila poškození DNA. Tyto výsledky poukázaly na chemopreventivní schopnost jahod a maliníku medvědího [12].

Vinná réva (*Vitis vinifera*)



pochází z Trákie v oblasti Araratu (dnešní Arménie, Ázerbajdžán, Gruzie). V přírodě existuje 60 druhů liánovité rostliny VITIS. Vlivem klimatu a práce vinařů dnes registrujeme na 4000 odrůd, z toho je 200 vhodných pro výrobu vína. Vinná réva je křovitá liána, která má popínavý kmen se zelenými mladými větvemi, žlutohnědými až červenohnědými staršími větvemi a s rozvětvenými úponky. Plody tvoří tmavomodré nebo žlutozelené hrozny. Obsahuje flavonoidy (quercetin, quercitrin, kaempferol-3-O-glykosid), třísloviny, ovocné kyseliny (citronová, šťavelová a další), deriváty fenylakrylové kyseliny, cukry, inosid, pryskyřice a anorganické látky. Vykazuje velice silnou antioxidační aktivitu (působením flavonoidů), projevující se působením na metabolismus cholesterolu a triglyceridů a ovlivňuje hladiny HDL cholesterolu. Ta se zvětšuje zejména v kombinaci s vitamínem C a E. Redukuje kapilární lomivost, omezuje vznik křečových žil, otoky a bolesti nohou. Vyniká silnou aktivitou proti volným radikálům, inhibicí enzymatických systémů, které rozvíjejí zánět a omezují tvorbu histaminu.

Působí mírně hypotonicky a snižuje hladinu fibrinogenu. Neovlivňuje hladinu cukru v krvi. Dále má poměrně silný protizánětlivý a antiflebitický efekt. Látky obsažené v rostlině efektivně redukuje hladinu homocysteinu v krvi. Používá se k prevenci ischemických chorob působením na snižování krevní srážlivosti a vazodilataci. Dále se využívá v prevenci civilizačních chorob svým antioxidačním účinkem na metabolismus HDL cholesterolu (20x účinnější než ostatní antioxidanty). Pro svůj silný protizánětlivý a antiflebitický efekt se používá u zánětlivých cévních onemocnění, aterosklerózy, u infarktu myokardu a u diabetiků při prevenci retinopatií.

Na testech in-vitro byly zkoumány proantokyany získané z vinné révy. Byl studován jejich vliv na proliferaci orálního spinocelulárního karcinomu (OSK) v porovnání s nenádorovou buněčnou linií a jejich vliv na lidský papilomavirus (HPV 16), který podle nedávných zjištění může ovlivňovat proliferaci OSK. Výsledkem této studie bylo zjištění, že po podání proantokyaninů došlo k signifikantní supresi buněčné linie OSK. Navíc zvýšená proliferace OSK, způsobená stimulací HPV 16, byla po podání proantokyaninů redukována.

Také tato studie poskytla předběžný důkaz, že podání proantokyaninu může indukovat apoptózu na buněčných liniích orofaryngeálních karcinomů, zatímco u normálních buněčných linií potlačuje pouze jejich proliferaci [7].

Zimolez modrý (*Lonicera caerulea* L.)



původně pochází z oblastí Ruska, Číny a Japonska, kde probíhá také nejobsáhlejší výzkum s cílem komerční produkce jeho plodů.

Rod zimolez zahrnuje okolo 180 druhů opadavých nebo stálezelených keřovitých, popínavých nebo půdokryvných dřevin, přirozeně se vyskytujících zejména na severní polokouli. Nejjižněji je rozšířen v Mexiku, severní Africe, na Jávě a Filipínách. Mnohé z druhů zimolezu jsou pěstovány jako okrasné keře a popínavé rostliny, zejména pro krásu svých květů a plodů. V současné době pouze jediný druh, *L. caerulea*, je pěstován jako ovocný keř s chutnými, modře zbarvenými plody. Ostatní druhy zimolezu mají většinou nejedlé, někdy i mírně jedovaté plody, ve

zralosti zbarvené žlutě, oranžově, červeně, modře a černě. Plody zimolezu dozrávají většinou na jaře a v létě a často slouží jako potrava ptákům. Nespornými výhodami zimolezu modrého jsou nejen brzké období sklizně, příjemná chuť a vůně, ale i množství účinků prospěšných pro lidské zdraví, především v oblasti působení na aterosklerózu, hypertenzi, choroby gastrointestinálního traktu a bakteriálních infekcí. Biologická aktivita plodů *L. caerulea* je dána zejména vysokým obsahem vitamínu C a fenolových látek. Také chrání cévy udržováním jejich permeability, snižují intenzitu zánětlivé odpovědi a agregaci krevních destiček. Bioaktivní sloučeniny *L. caerulea* vykazují in vitro schopnost inhibice oxidace lipoproteinů. Polyfenolové frakce různých rostlin mají účinky podobné působení inzulínu (snížení glykémie) [5]. Využití extraktu v ústní dutině spočívá v jeho protizánětlivém působení a antioxidačním účinku.

Makleja srdčitá, okecek srdčitý (*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br., *Bocconia cordata* Willd., *Bocconia cordata*)



je trvalá rostlina 250-300 cm vysoká s oddenkem, pocházející z Číny, Japonska a Tchajwanu, kde roste ve volné přírodě. Celá rostlina je prostoupena mléčnicemi, ronícími oranžově hnědé mléko, které je lehce jedovaté a může vyvolat podráždění kůže. Listy střídavé, okrouhlé, 10-20 cm v průměru, hluboce laločnaté, svým tvarem připomínají list fíkovníku (*Ficus carica*). Obsahuje benzo[c]fenanthridinové alkaloidy, mezi nejvýznamnější z nich patří sanguinarin a chelerytrin. Z našich druhů je jí blízký *Chelidonium majus* (Vlaštovičník větší), ve kterém se chelerytrin vyskytuje spolu s dalšími isochinolinovými alkaloidy sanguinarinem, chelidoninem, berberinem a koptisinem. Přítomnost chelerytrinu zajišťuje rostlině ochranu před vnějšími patologickými mikroorganismy, dává těmto druhům schopnost terapeutických účinků, které jsou lidstvem využívány po celá staletí. Proto má tato rostlina významné antimikrobiální vlastnosti vůči gram-pozitivním i gram-negativním bakteriím. Dále účinkuje proti plísním, kvasinkám, houbám a má také protizánětlivý účinek. Proti-

nádorová aktivita je dána indukci apoptotických faktorů [14].

ZÁVĚR

V současné době je na našem trhu řada volně prodejných potravinových doplňků, které obsahují účinné látky z řad fytoprotektiv. Již v minulosti se používaly přírodní bylinné extrakty jako preskribované magistraliter ve všech oborech medicíny. Ve stomatologii se využívaly například tinktura z klejoprskyřice (myrrha) k výplachům ústní dutiny při aftózní stomatitidě, zánětech sliznice ústní dutiny a nosohltanu a tymián (tymol) k dezinfekci ústní dutiny. I dnes se s oblibou používají odvary listů šalvěje k výplachům pro svůj adstringentní a dezinfekční účinek a extrakty z květů heřmánku působící dezinfekčně a protizánětlivě.

Využití extraktů bobulovitých plodů je předmětem intenzivního studia. Výsledky studie in vitro jsou prozatím více než slibné.

LITERATURA

- Bodet, C., Chandad, F., Grenier, D.:** Inhibition of host extracellular matrix destructive enzyme production and activity by a high-molecular-weight cranberry fraction, *J. Periodont. Res.*, 42, 2007, s. 159-168.
- Bode, C., Pi, M., Chandad, F., Genie, D.:** Inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolate from cranberry, *Journal of Antimicrobial Chemotherap*, 57, 2006, s. 685-690.
- Duthie, J. S.:** Berry phytochemicals, genomic stability and cancer: Evidence for chemoprotection at several stages in the carcinogenic process. *Mol. Nutr. Food Res.*, 51, 2007, s. 665-674.
- Han, C., Ding, H., Casto, B., Stoner, G. D., D'Ambrosio, S. M.:** Inhibition of the growth of premalignant and malignant human oral cell lines by extracts and components of black raspberries. *Nutr. Carce*, 51, 2005, 2, s. 207-217.
- Heinrich, J., Švarcová, I., Valentová K.:** Plody *Lonicera caerulea*: Perspektivní funkční potravina a zdroj biologicky aktivních látek. *Chem. Listy*, 102, 2008, s. 245-254.
- Juany, Ch., Juany, Y., Jingxia, L., Hu, W., Aziz, R., Tang, M., Sun, N., Cassad, J., Stoner, G. D.:** Inhibition of Benzo(a)pyrene Diol-Epoxyde-induced Transactivation of activated Protein 1 and Nuclear Factor kappaB by Black Raspberry Extracts. *Cancer Research*, 62, 2002, s. 6857-6863.
- King, M., Chatelain, K., Farris, D., Jensen, D., Pickup, J., Swapp, A. O., Halley, S., Kingsley, K.:** Oral squamous cell carcinoma proliferative phenotype is modulated by proanthocyanidins: a potential prevention and treatment alternative for oral cancer. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2007, s. 7-22.
- Mallery, S. R., Stoner, G. D., Larsen, P. E., Fields, H. W., Rodrigo, K. A., Schwarz, S. J., Tian, Q., Da, J., Mumpe, R. J.:** Formulation and in-vitro and in-vivo evaluation of a mucoadhesive gel containing freeze dried black raspberries: Implications for oral cancer chemoprevention. *Pharmaceutical Research*, 24, 2007, 4.
- Rodrig, K. A., Rawal, Y., Renner, R. J., Schwartz, S. J., Tian, Q., Larsen, P. E., Mallery, S. R.:** Suppression of the tumorigenic phenotype in human oral squamous cell carcinoma cells by an ethanol extract derived from freeze-dried black raspberries, *Nutr. Cancer*, 54, 2006; 1, s. 58-68.
- Seeram, N. P., Adams, L., Hardy, M. L., Heber, D.:** Total cranberry extract versus its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 2004, 9, s. 2512-251.
- Seeram, N. P., Adams, L. S., Zhang, Y., Lee, R., Sand, D., Scheulle, H. S., Heber, D.:** Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro, *J. Agric. Food Chem.*, 54, 2006, 25, s. 9329-9339.
- Xu, H., Aziz, R. M., Sun, N., Cassady, M. J., Kamendulis, L. M., Xu, Y., Stoner, G. D., Klauning, J. E.:** Inhibition of cellular transformation by berry extract. *Carcinogenesis*, 22, 2001, 2, s. 351-356.
- Zafra-Stone, S., Zasmán, T., Bagchi, M., Chatterjee, A., Vinson, J. A., Bagách, D.:** Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention, *Mol. Nutr. Food Res.*, 51, 2007, s. 675-683.
- Zdařilová, A., Malíková, J., Dvořák, Z., Ulrichová, J., Šimánek, V.:** Kvartérní isochinolinové alkaloidy sanguinarin a chelerythrin. Účinky in vitro a in vivo, *Chem. Listy*, 100, 2006, s. 30-41.

MUDr. Karin Chytilová
 Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie
 LF UP a FN
 I. P. Pavlova 6
 775 20 Olomouc
 e-mail: karin.chytilova@seznam.cz