

Związki o właściwościach przeciwwgrzybiczych

Antifungals

I WSTĘP

Infekcje grzybicze występują zarówno wśród ludzi, jak i zwierząt. Pojawieniu się tego schorzenia sprzyja wilgotny i ciepły klimat, a także inne czynniki, takie jak nadmierna potliwość, noszenie obuwia wykonanego z tworzyw sztucznych oraz nieprzestrzeganie higieny. Zakażenia grzybicze wśród ludzi często spowodowane są również długotrwałym stosowaniem przeciwbakteryjnej terapii antybiotykowej lub chemioterapeutykami. Jej pojawienie się zaobserwowano w momencie osłabionej odporności. W wyniku takiego leczenia zaburzana jest równowaga fizjologicznej flory bakteryjnej jelita grubego, co może być przyczyną infekcji grzybami z rodzaju *Candida* i pojawienia się tzw. kandydozy [1]. Do osób narażonych na infekcje pochodzenia grzybiczego należą pacjenci chorzy na cukrzycę, nowotwory, a także choroby krwi oraz osoby z zaburzeniami odżywiania i wchłaniania [2].

Popularną infekcją są grzybyce powierzchniowe, które dotyczą zewnętrznej warstwy rogowej skóry. Są to jedno z powszechnie występujących schorzeń powodowanych przez grzyby i drożdżaki. Przykładem infekcji powierzchniowej jest dermatofitoza. Jest to zakażenie wywołane przez grzyby z rodzaju *Microsporum*, *Trichophyton* oraz *Epidermophyton*. Mikroorganizmy te atakują keratynę, będącą składnikiem skóry, włosów i paznokci [3]. Kandydoza (drożdżycza) to grzybica jamy ustnej, błon śluzowych, powodowana przez *Candida albicans* i inne grzyby z rodzaju *Candida*.

Do częstych objawów infekcji grzybiczych należą swędzenie i pieczenie. Mogą także pojawić się małe pęknięcia oraz białawy kolor skóry. Wraz z rozwojem choroby mogą powstawać nieciągłości skóry na piętach, przez co dodatkowo staje się ona narażona na zakażenia bakteryjne.

Joanna Kozłowska
Katarzyna Wińska
Małgorzata Grabarczyk
Miroslaw Anioł

Katedra Chemii
Uniwersytet Przyrodniczy
we Wrocławiu
ul. Norwida 25
50-375 Wrocław

T: +48 71 320 5257
E: katarzyna.winska@up.wroc.pl

.....>> 578

I STRESZCZENIE

Wysoka temperatura oraz wilgotność w okresie wiosenno-letnim sprzyja rozwojowi mikroorganizmów. Zakażenia grzybicze to jedno z powszechniejszych infekcji występujących zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Do najczęstszych objawów choroby należą świąd, pieczenie, a w dalszym etapie może dochodzić do zaburzeń ciągłości warstwy rogowej skóry. Grzybica nie jest tylko zakażeniem powierzchniowym, może także dotknąć narządów wewnętrznych, takich jak grzybica trzustki czy płuc. W leczeniu stosowane są antybiotyki pochodzenia naturalnego, jak gryzeofulwina, lub syntetyczne pochodne, jak terbinafina czy flukonazol. Ostatnie doniesienia literaturowe dowodzą, że również ekstrakty pochodzenia naturalnego charakteryzują się aktywnością zarówno fungistatyczną, jak i grzybobójczą. Najczęściej opisywane są olejki eteryczne, a także obecne w ekstraktach roślinnych laktony seskwiterpenowe. W niniejszym artykule przedstawiono zarówno znane i dostępne handlowo preparaty stosowane w infekcjach grzybiczych, jak i związki, które mogą być naturalnym odpowiednikiem znanych już struktur.

Słowa kluczowe: grzybica, aktywność fungistatyczna, ekstrakty roślinne

I ABSTRACT

Spring-summer period, when we deal with high temperatures and humidity, promote microorganisms growth. Fungal infections are one of the most common in humans and animals. The most frequent symptoms include itching or burning, and in a further step may incur disorders in the integrity of stratum corneum. Mycosis is not a surface infection, it can also affect internal organs such as pancreas or lungs. The treatment applies natural antibiotics such as griseofulvin as well as synthetic derivatives such as terbinafine or fluconazole. Recent literature reports show that natural origin extracts are characterized by fungistatic and fungicidal activity. The most commonly reported are essential oils and sesquiterpene lactone present in plants extracts. This paper discusses known and commercially available preparations for fungal infections as well as compounds which maybe natural analogues to already known structures.

Key words: mycosis, fungistatic activity, plant extracts

otrzymano / received

23.08.2015

poprawiono / corrected

16.09.2015

zaakceptowano / accepted

27.09.2015

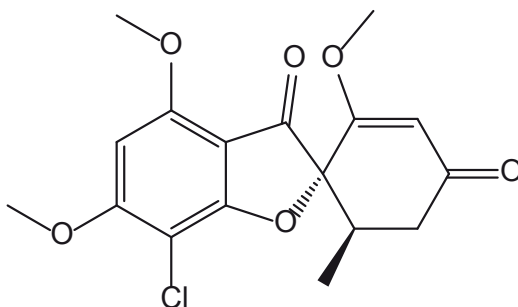
Oprócz pieczenia i swędzenia pojawia się zazwyczaj nieprzyjemny zapach. W leczeniu tego typu schorzeń wywołanych często przez dermatofity z rodzaju *Trichopython*, takie jak *Trichopython rubrum*, *Trichopython mentagrophytes*, *Trichopython tonsurans*, a także *Candida spp.*, *Candida albicans*, *Acremonium spp.* czy *Scopulariopsis fusca* i *Scopulariopsis brevicaulis* stosowane są azole, do których należy **intrakonazol**. Działanie triazolowej pochodnej polega na blokowaniu szlaku syntezy ergosterolu poprzez hamowanie enzymu 14 α -demetylasy sterolowej [4].

I LECZENIE GRZYBICY

Obecnie w leczeniu grzybicy stosowane są antybiotyki oraz syntetyczne pochodne. Wśród najbardziej popularnych substancji z grupy antybiotyków przeciwgrzybiczych wyróżnia się: gryzeofulwinę (rys. 1), nystatynę (rys. 2), amfoterycynę B (rys. 3), natamycynę (rys. 4) [2]. Jednak w literaturze coraz częściej pojawiają się wzmianki o naturalnych substancjach przeciwgrzybiczych. Takie związki bądź też ekstrakty roślinne nie mają tak silnych właściwości, jednak mogą stanowić interesującą alternatywę do stosowanych dotychczas antybiotyków.

Związki przeciwgrzybicze pochodzenia mikrobiologicznego

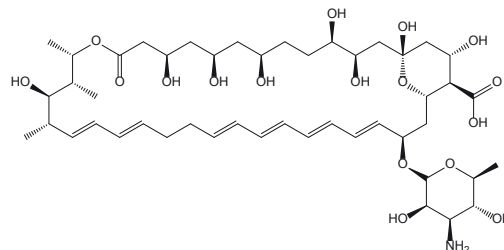
- **Gryzeofulwina** jest lekiem najczęściej stosowanym w zakażeniach powierzchniowych. To antybiotyk o wąskim spektrum działania, wytwarzany przez *Penicillium griseofulvum*. Jego działanie polega na hamowaniu syntezy chityny oraz biosyntezy kwasów rybonukleinowych RNA. Podana doustnie dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając swoje maksymalne stężenie po 4 godzinach. Jej okres półtrwania to 16-20 godzin, a zalecana dawka w leczeniu zakażeń powierzchniowych to 250 mg co 6 h [5].



Rys. 1 *Gryzeofulwina*

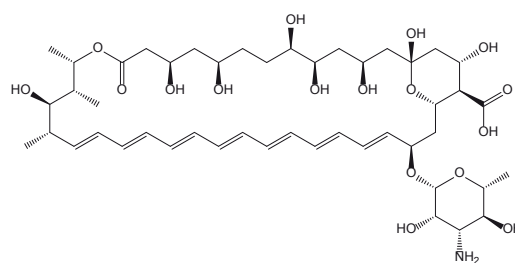
- **Nystatyna** jest kolejnym antybiotykiem pochodzenia bakteryjnego, stosowanym podczas antybiotykoterapii, a także w grzybicach jamy ustnej, przełyku, przewodu pokarmowego oraz układu moczowo-płciowego czy pochwy. Związek ten jest syntezowany przez bakterię *Streptomyces noursei*, a mechanizm jego działania

polega na uszkodzeniu błony komórkowej grzyba [6]. Podobnie jak gryzeofulwina, działa fungistatycznie lub grzybobójczo, w zależności od stężenia, względem mikroorganizmów z rodzaju *Microsporium*, *Trichophyton*, a także wobec *Candida albicans* – szczepu powodującego kandydozę. Lek ten stosuje się doustnie w dawkach 100 000-500 000 j.m. co 6 godzin po posiłku w przypadku grzybicy jamy ustnej, w przypadku grzybicy przełyku i przewodu pokarmowego 1 000 000 j.m. co 6 godzin, prewencyjnie w antybiotykoterapii 500 000 j.m. co 8-12 godzin [4].



Rys. 2 *Nystatyna*

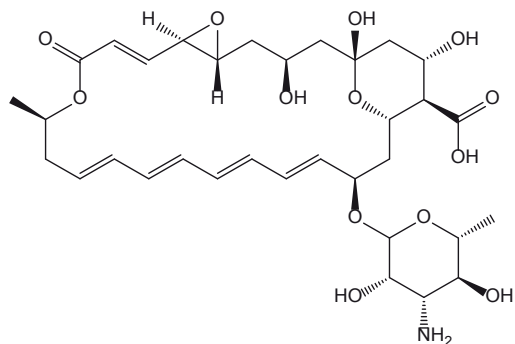
- Antybiotyk polienowy – **amfoterycyna B** (rys. 3) jest wytwarzany przez promieniowca *Streptomyces nodosus*. Występuje w postaci proszku do rozpuszczania, jednak ze względu na niewielkie wchłanianie z przewodu pokarmowego częściej jest podawany dożylnie. Amfoterycyna B jest stosowana w leczeniu grzybic narządowych. Mechanizm działania tego związku polega najprawdopodobniej na wiązaniu się z ergosterolem, który jest głównym steroidem występującym w błonach komórkowych grzybów – wynikiem tej interakcji jest zmiana przepuszczalności błony komórkowej, a w konsekwencji zaburzenia metaboliczne i śmierć komórki grzyba. W celu poprawy wchłaniania oraz zmniejszenia toksyczności wprowadzono na rynku amfoterycynę B liposomalną. Ta forma leku pozwala na zwiększenie dawki oraz niwelowanie problemów pracy nerek podczas stosowania samej amfoterycyny B [7].



Rys. 3 *Amfoterycyna B*

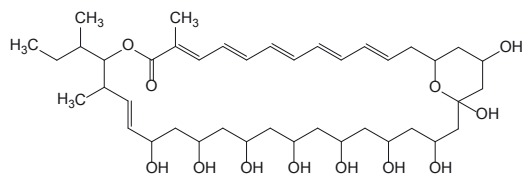
- **Natamycyna** (rys. 4) to antybiotyk produkowany przez promieniowce, takie jak *Streptomyces natalensis* czy *Streptomyces gilvosporeus*. Swoim działaniem zapobiega rozwojowi drożdży i produkcji aflatoksyn.

Jest jednym z antybiotyków dopuszczalnych przez Agencję Żywności i Leków FDA (*Food and Drug Administration*) jako dodatek do żywności i klasyfikowany jako ogólnie bezpieczne GRAS (*Generally Regarded As Safe*). Dzięki temu jest szeroko rozpowszechniona w przemyśle spożywczym, jako naturalny środek zapobiegający powstawaniu pleśni w produktach spożywczych, takich jak sery czy owoce. Niewielka toksyczność tego związku i dobra przyswajalność pozwala na leczenie grzybic przewodu pokarmowego, jamy ustnej czy skóry [8].

Rys. 4 *Natamycyna*

Nowym, makrolidowym antybiotykiem polienowym, izolowanym z dzikiego szczepu *Streptomyces* sp. PM0727240 (MTCC5680), jest pochodna roflamykoiny (rys. 5).

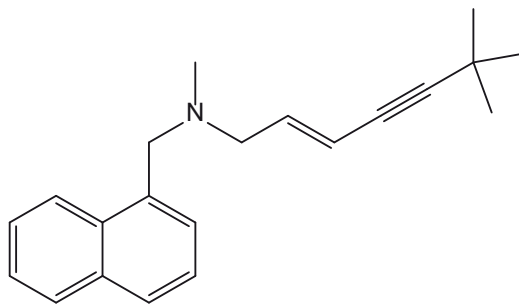
- **Związek, będący pochodną roflamykoiny**, charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwko drożdżakom oraz grzybom strzępkowym. Jego siła działania w badaniach *in vitro* jest większa w porównaniu z klinicznym standardem, jakim jest flukonazol. Hodowlę promieniowca prowadzi się na wytrząsarce rotacyjnej w temperaturze 30 °C przez 3 dni. Po tym czasie wykonuje się 3-krotną ekstrakcję octanem etylu. Surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę acetonitrylu i wody, w wyniku czego otrzymuje się produkt w postaci żółtego proszku [9].

Rys. 5 *Struktura nowej pochodnej roflamykoiny, produkowanej przez Streptomyces sp. MTCC 5680*

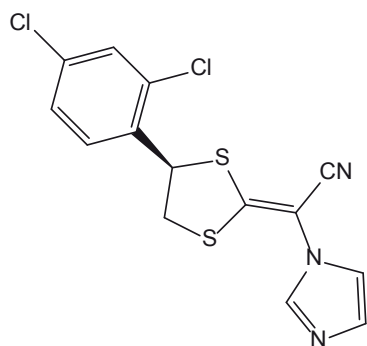
I SYNTETYCZNE LEKI PRZECIWGRZYBICZE

Syntetycznym lekiem, występującym m.in. w preparacie dostępnym handlowo – Lamisilat – jest **terbinafina** (rys. 6). Podobnie jak naftifina, jest to pochodna alliloaminy,

stosowana zarówno jako lek podawany doustnie, jak i miejscowo w terapii grzybicy paznokci. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu epoksydazy skwalenowej, czyli enzymu biorącego udział w biosyntezie ergosterolu – składnika błony komórkowej patogenu.

Rys. 6 *Struktura terbinafiny*

- **Lulikonazol**. Nowy lek stosowany w leczeniu zakażeń skóry i paznokci dermatofitami (rys. 7). W Japonii jest on używany od 2005 r. jako powierzchniowy lek przeciwgrzybiczy. Jest dostępny w postaci 1-proc. kremu lub roztworu stosowanego w infekcjach patogenami skóry, włosów czy paznokci, kandydozie i w leczeniu łupieżu pstrego. Wykonano badania aktywności lulikonazolu w porównaniu z dziewięcioma lekami z pięciu klas leków przeciwgrzybiczych. Związkami referencyjnymi były m.in.: terbinafina, butenafina, amorolfina, ketokonazol, klotrimazol oraz mikonazol. Minimalne stężenie lulikonazolu hamujące wzrost *Trichophyton* spp. wynosiło MIC $\leq 0,00012$ - $0,002$ $\mu\text{g/ml}$. Jest to znacznie silniejsze działanie w porównaniu z substancjami referencyjnymi. Taki sam test przeprowadzono dla lulikonazolu, sprawdzając jego działanie względem *Candida albicans*. Wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost tego mikroorganizmu wynosiła $0,031$ - $0,13$ $\mu\text{g/ml}$. Jest to lepszy wynik w porównaniu z terbinafiną, jednak słabszy w stosunku do ketokonazolu, klotrimazolu czy mikonazolu. Wartość MIC lulikonazolu w stosunku do *Malassezia restricta*, ważnego czynnika odpowiedzialnego za łojotokowe zapalenie skóry, wynosi $0,004$ - $0,016$ $\mu\text{g/ml}$. Wartość jest porównywana, lub silniejsza, z dotychczas stosowanym lekiem – ketokonazolem [10]. Lulikonazol dostępny jest także w Stanach Zjednoczonych jako 10-proc. roztwór w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Trichophyton rubrum* oraz *Epidermophyton floccosum*. Mechanizm tego imidazolowego leku polega na hamowaniu 14 α -demetylasy sterolowej, co skutkuje zaburzeniami w biosyntezie ergosterolu [11].



Rys. 7 Struktura lulikonazolu

I ZWIĄZKI POCHODZENIA ROŚLINNEGO O WŁAŚCIWOŚCIACH PRZECIWGRZYBICZYCH

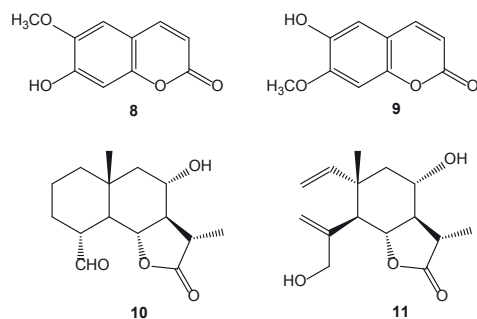
Ze względu na toksyczność antybiotyków polienowych i syntetycznych pochodnych azoli rozpoczęto poszukiwania naturalnych pochodnych o właściwościach przeciwgrzybiczych. Dodatkowo, mikroorganizmy z rodzaju *Candida* nabywają oporności na znane od kilkudziesięciu lat leki, dlatego też pokłada się nadzieje w substancjach obecnych w roślinach. Dużym potencjałem charakteryzują się olejki eteryczne i ekstrakty pochodzenia naturalnego. W literaturze przedstawionych jest wiele przykładów aktywności fungistatycznej względem tych patogenów.

Uzyskany przez indyjskich naukowców olejek eteryczny z mięty pieprzowej (*Mentha piperita*), zawierający w swym składzie mentol, karwon oraz menton, charakteryzował się przeciwgrzybiczą aktywnością względem *Candida albicans*, *Candida tropicalis* oraz *Candida glabrata*. Aktywność ta badana była testem MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*) – test minimalnego stężenia hamującego wzrost mikroorganizmu. Średnie wartości MIC dla olejku eterycznego z mięty pieprzowej, karwonu i mentolu odpowiadały kolejno stężeniom 225 µg/ml, 248 µg/ml oraz 500 µg/ml [12].

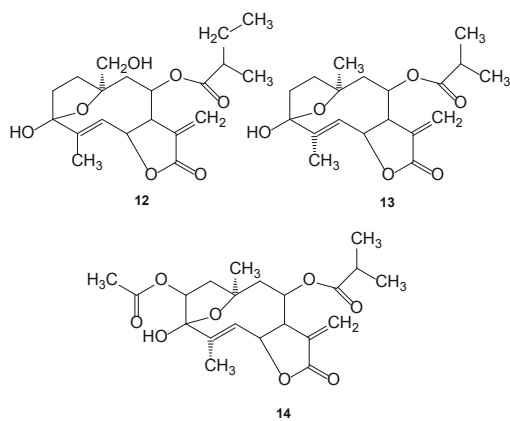
Podobne właściwości względem grzybów z rodzaju *Candida* wykazują olejki eteryczne z pięciu brazylijskich odmian bazylii: *Ocimum americanum*, *Ocimum basilicum* var. *purpurascens*, *Ocimum basilicum* var. *minimum*, *Ocimum micranthum* oraz *Ocimum selloi*. Uzyskane w procesie destylacji liści tych roślin olejki przebadano w celu określenia ich składu. Olejki te zawierają m.in. 1,8-cyneol, Z-cynamonian metylu, linalol, β-kariofilen. Dość silne właściwości przeciwgrzybicze wykazały dwie odmiany *Ocimum micranthum* oraz *Ocimum selloi*. Wartość minimalnego stężenia hamującego dla tych odmian miała zakres 312,5-1250 µg/ml [13]. Dobre wyniki przeciwko patogenym szczepom *Candida* wykazywały także wodno-alkoholowe ekstrakty nasion *Heracleum persicum* [14] oraz ekstrakty naturalnych barwników występujących w *Curcuma longa*, *Trigonella foenum graecum* czy *Nerium oleander* [15].

Rolę substancji o właściwościach przeciwgrzybiczych odgrywają laktony seskwiterpenowe. Jest to grupa związków, należąca do roślinnych terpenoidów, charakteryzująca się także właściwościami cytotoksycznymi oraz aktywnością przeciwnowotworową. Około 90% laktonów seskwiterpenowych wyizolowana jest z roślin z rodziny *Asteraceae*. Aktywność biologiczna tych związków wynika z obecności α, β-nienasyconego pierścienia γ-laktonowego [16].

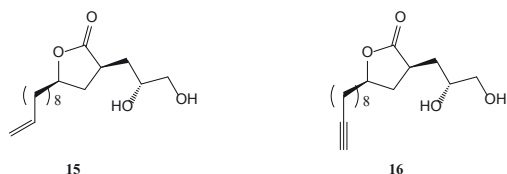
Laktony seskwiterpenowe (rys. 6, poz. 10, 11) pochodzące z *Centaurea pullata* oraz *Centaurea spruneri* charakteryzują się wysokim działaniem fungistatycznym [17]. Badania przeprowadzone były na szczepach *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Fusarium tricinctum*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrachloron* oraz *Trichoderma viride*. Substancją kontrolną był mikonazol – syntetyczna pochodna imidazolowa, stosowana w miejscowym leczeniu zakażeń grzybiczych. Przebadano pięć wyizolowanych laktonów pod względem ich aktywności fungistatycznej oraz grzybobójczej. W obu testach związki te charakteryzowały się niższym stężeniem hamującym w porównaniu z kontrolą [18]. Podobne właściwości względem tych samych patogenów wykazywał ekstrakt z rośliny *Amphoricarpos autariatus* spp. *Autariatus* [19].

Rys. 8 Kumaryny (8, 9) oraz laktony seskwiterpenowe (10, 11) o aktywności przeciwgrzybiczej wyizolowane z *Centaurea spruneri* oraz *Centaurea pullata*

Wyizolowane przez naukowców z Nigerii ekstrakty z liści *Tithonia diversifolia* również charakteryzowały się aktywnością fungistatyczną względem *Candida albicans*. Strefa zahamowania wzrostu dla tego patogenu wynosiła 16-25 mm. Ekstrakty te zawierają lakton seskwiterpenowy typu germakranolidowego [20]. Heksanowy ekstrakt kłaczy *Costus speciosus* – kostusa wspaniałego – zawiera dwa seskwiterpenoidowe związki – kostunolid oraz eremantin. Związki te wykazują właściwości fungistatyczne względem *Trichophyton mentagrophytes* (MIC 62,5 µg/ml), *Trichophyton simii* (MIC 62,0 µg/ml), *Trichophyton rubrum* 296 (MIC 31,25 µg/ml), *Trichophyton rubrum* 57 (MIC 62,5 µg/ml), *Epidermophyton floccosum* (MIC 125 µg/ml) oraz *Aspergillus niger* (MIC 250 µg/ml) [21].

Rys. 9 Laktyny wyizolowane z liści *Thionia diversifolia*

Wzrost grzybów powodujących gnicie drewna, a także ludzkie patogeny z rodzaju *Microsporium*, *Trichophyton* oraz *Candida* mogą być zahamowane dzięki ekstraktom rośliny *Sextonia rubra*. Otrzymany przy współpracy naukowców z Francji i Brazylii ekstrakt z tego tropikalnego drzewa zawierał rubrenolid oraz rubrynolid. Badania aktywności fungistatycznej wykazały, że rubrenolid wykazuje taką samą aktywność, hamującą wzrost *Trichophyton rubrum* LMGO 08, co triazolowa pochodna – flukonazol [22].



Rys. 10 Struktura rubrenolidu (15) i rubrynolidu (16)

I LAKTONY I EKSTRAKTY ROŚLINNE

Nowy kierunek poszukiwań naturalnych związków o właściwościach przeciwbakteryjnych

W ostatnich latach liczba infekcji wywołanych patogenymi szczepami grzybów znacznie wzrosła. Jest to spowodowane obniżoną odpornością populacji, a także częstym stosowaniem antybiotykoterapii lub zwyczajny brak higieny. Ilość dostępnych handlowo farmaceutyków jest ograniczona, a droga wprowadzenia na rynek nowych długa i żmudna [23]. Rośliny są bogatym źródłem różnych substancji od barwników po witaminy czy naturalne pochodne terpenów, jak laktyny seskwiterpenowe. Związki te charakteryzują się szerokim spektrum działania względem ludzkich, jak i roślinnych patogenów. Średnie wartości stężeń hamujących wzrost grzybów wywołujących zakażenia dla naturalnych pochodnych laktonów są porównywalne z antybiotykami oraz syntetycznymi pochodnymi. Dlatego też pokłada się nadzieje w związkach pochodzenia naturalnego, jako preparaty stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych.

I LITERATURA

- M. Ciszewski, T. Czekaj: **Grzybicze zakażenia szpitalne – narastające zagrożenia**, Nowa Medycyna, 2, 2014, 73-76.
- I. Paczkowska, A. Wójtowicz, A. Malm: **Wybrane aspekty farmakoterapii kandydoz**, Terapia i leki, 8, 2010, 539-534.
- R. Śpiewak: **Zakażenia grzybicze skóry i jej przydatków – ważny problem na pograniczu medycyny rodzinnej i dermatologii**, Medycyna Ogólna, 3, 1997, 356-368.
- A. Banaszak, L. Kurek, Z. Adamski: **Czynniki etiologiczne grzybicy paznokci w materiale pracowni mikologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu i Zakładu Mikologii Lekarskiej i Dermatologii UM w Poznaniu w latach 2006-2007**, Nowinki Lekarskie, 77(5), 2008, 353-356.
- W. Rewerski, J.K. Filipiak: **Farmakologia. Leki przeciwgrzybicze**, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- T. Brautaset, O.N. Sekurova, H. Sletta, T.E. Ellingsen, A.R. Strom, S. Valla, S.B. Zotchev: **Biosynthesis of polyene antifungal antibiotic nystatin in *Streptomyces noursei* ATCC 11455: analysis of gene cluster and deduction of the biosynthesis pathway**, Chem Biol., 7(6), 2000, 395-403.
- M.D. Moen, K.A. Lysen-Williamson, L.J. Scott: **Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections**, Drugs, 69 (3), 2000, 361-392.
- G.Q. Chen, F.P. Lu, L.Z. Du: **Natamycin production by *Streptomyces gilvosporeus* based on statistical optimization**, J. Agric. Food. Chem., 56, 2008, 5057-5061.
- A. Vartak, V. Mutalik, R.R. Parab, P. Shanbhag, S. Bhave, P.D. Mishra, G.B. Mahajan: **Isolation of a new board spectrum antifungal polyene from *Streptomyces* sp. MTCC 5680**, Lett Appl Microb., 58(6), 2014, 591-596.
- H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi: **In vitro antifungal activities of luliconazole, a new topical imidazole**, Medical Mycology, 47, 2009, 640-647.
- R.K. Scher, N. Nakamura, A. Tavakkol: **Luliconazole: a review of a new antifungal agent for the topical treatment of onychomycosis**, Mycoses, 57(7), 2014, 389-393.
- N. Samber, A. Varma, N. Manzoor: **Evaluation of *Mentha piperita* essential oil and its major constituents for antifungal activity in *Candida* spp.**, IJIRSET, 3(2), 2014, 9404-9411.
- P.R.N. Vieira, S.M.de Moraes, F.H.Q. Bezerra, P.A.T. Ferreira, I.R. Oliveira, M.G.V. Silva: **Chemical composition and antifungal activity of essential oils from *Ocimum* species**, Industrial Crops and Products, 55, 2014, 267-271.
- B. Sadeghi Nejad, M. Rajabi, A. Zarei Mamoudabadi, M. Zarrin: **In vitro Anti-Candida activity of the hydroalcoholic extracts of *Heracleum persicum* fruit against pathogenic *Candida* species**, Jundishapur J. Microbiol., 7(1), 2014, 8703.
- R. Mari Selvam, G. Athinarayanan, A. Usha Raja Nanthini, A.J.A. Ranjit Singh, K. Kalirajan, P. Mosae Selvakumar: **Extraction of natural dyes from *Curcuma longa*, *Trigonella foenum graecum* and *Nerium oleander*, plants and their application in antimicrobial fabric**, Industrial Crops and Products, 70, 2015, 84-90.
- J. Matejić, Z. Šarac, V. Randelović: **Pharmacological activity of sesquiterpene lactones**, Biotechnol.&Biotechnol. Eq., 24(1), 2010, 95-100.
- A. Ćirić, A. Karioti, J. Glamoclija, M. Soković, H. Skaltsa: **Antimicrobial activity of secondary metabolites isolated from *Centaurea spruneri* Boiss. & Heldr.**, J. Serb. Chem. Soc., 76(1), 2011, 27-34.
- S. Djeddi, A. Karioti, M. Sokovic, C. Koukoulitsa, H. Skaltsa: **A novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata*: Structure elucidation, antimicrobial activity, and prediction of pharmacokinetic properties**, Bioorg. & Med. Chem., 16, 2008, 3725-3731.
- M. Jadranin, I. Dorđević, V. Tešević, V. Vajs, N. Menković, M. Soković, J. Glamoclija, S. Milosavljević: **Sesquiterpene lactones of *Amphoricarpus autariatus* spp. autariatus from Montenegro – antifungal leaf – surface constituents**, Rec. Nat. Prod., 7(3), 2013, 234-238.
- C.A. Obafemi, T.O. Sulaimon, D.A. Akinpelu, T.A. Olugbade: **Antimicrobial activity of extracts and a germacranolide-type sesquiterpene lactone from *Thionia diversifolia* leaf extract**, Afr. J. Biotech., 5(12), 2006, 1254-1258.
- V. Duraipandian, N.A. Al-Harbi, S. Ignacimuthu, C. Muthukumar: **Antimicrobial activity of sesquiterpene lactones isolated from traditional medicinal plant, *Costus speciosus* (Koen ex. Retz.) Sm**, BMC Complement. & Alterna. Med., 2012, 12-13.
- A.M.S. Rodrigues, P.N.E.T. Theodoro, V. Eparvier, Ch.Basset, M.R. Silva, J. Beauchêne, L.S. Espindola, D. Stien: **Search for antifungal compounds from the wood of durable tropical trees**, J. Nat. Prod., 73, 2010, 1706-1707.
- T.P. Salci, C.S. Shinobu-Mesquita, I.R.G. Capoci, T.I.E. Svidzinski, E. Seki Kioshima: **Early state research on antifungal natural products**, Molecules, 19, 2014, 2925-2956.