

Vědecký výbor výživy zvířat

**Rostlinné alternativy k antibiotické léčbě
bakteriálních kožních infekcí hospodářských
zvířat**

**prof. MVDr. Eva Skřivanová, Ph.D.
Ing. Lucie Malá**

Praha, listopad 2021



ISBN 978-80-7403-268-4

Obsah

1. ÚVOD.....	1
2. RÁNY U HOSPODÁŘSKÝCH ZVÍŘAT SPOJENÉ S VÝSKYTEM BAKTERIÍ RODU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> SPP.	3
2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> a hospodářská zvířata	4
3. ANTIBIOTICKÁ LÉČBA BAKTERIÁLNÍCH KOŽNÍCH INFEKČÍ HOSPODÁŘSKÝCH ZVÍŘAT	4
3.1. Stafylokoková rezistence vůči antibiotikům	8
4. ALTERNATIVNÍ LÉČBA BAKTERIÁLNÍCH KOŽNÍCH INFEKČÍ HOSPODÁŘSKÝCH ZVÍŘAT	9
4.1. Fytochemikálie.....	9
4.1.1. Fytochemikálie s antimikrobiálním účinkem	10
4.1.1.1. Alkaloidy	10
4.1.1.2. Polyfenoly	12
4.1.1.3. Taniny.....	13
4.1.1.4. Silice.....	15
4.1.1.5. Terpenoidy	16
4.1.1.6. Saponiny	17
4.1.1.7. Organické sloučeniny síry	18
4.2. Rostliny s antibakteriálním účinkem a s hojícími vlastnostmi používané v chovech hospodářských zvířat	19
5. ZÁVĚR.....	22
6. SEZNAM LITERATURY	22
7. ABSTRACT.....	36

1. Úvod

Kůže je považována za největší orgán těla obratlovců. Vzhledem k jeho přímému kontaktu s okolním prostředím se zároveň jedná o první linii obrany proti infekčním agens (Grice a Segre, 2011). Ochrana těla před nárazy a tlakem, ale i termoregulace nebo redukce účinků UV záření patří mezi další významné funkce kůže (Montagna, 2012). Důležitou součástí fyziologické obrany kůže tvoří kožní mikrobiota (Scharschmidt a kol., 2015).

Kůže je ekosystémem složeným z různých biotopů s množstvím záhybů, invaginací a specializovaných výklenků, které podporují širokou škálu mikroorganismů. Druhové spektrum mikrobioty kůže závisí na konkrétním místě těla a zahrnuje bakterie (např. *Corynebacterium* spp., *Proteobacterium*, *Staphylococcus* spp.), houby (např. *Malassezia*) a viry (např. *Capripox*) (Grice a Segre, 2011). Kožní mikrobiota hraje důležitou roli v obraně proti patogenům, stejně jako ve vývoji a podpoře imunitního systému hostitele (Grice a Segre, 2011; Lemieux-Labonté a kol., 2016). Mikrobiální osídlení kůže přispívá ke zdraví hostitele tím, že obsazuje místa adheze patogenů a produkcí jejich inhibitorů (Roth a James, 1988; Grice a Segre, 2011). Běžným patogenem způsobujícím lokalizované a systémové infekce kůže je *Staphylococcus aureus*. Bakteriální druhy, jako jsou *Staphylococcus epidermidis* a *Corynebacterium* spp., však mohou růst *S. aureus* inhibovat či zvrátit (Cogen a kol., 2010; Iwase a kol., 2010). Interakce mezi komenzální mikrobiotou kůže a patogenními mikroorganismy mohou hrát roli v prevenci nemocí hospodářských zvířat (Belden a Harris, 2007). Na rozdíl od člověka je kůže zvířat většinou pokryta hustou srstí nebo peřím, kožní mikrobiota se proto u jednotlivých zvířat liší (Hoffman a kol., 2014). Struktura mikrobiálních komunit může být mimo jiné ovlivněna druhem zvířete, pohlavím, věkem, geografickými podmínkami, potravou, životem ve volné přírodě/životem v zajetí, blízkostí jiných zvířat, přenosem od matky, či chorobnými stavy (Ross, 2017). Mikrobiální složení se liší v závislosti na oblasti kůže, přičemž na většině lokalit převažují rody *Staphylococcus* spp. a *Corynebacterium* spp. Oproti tomu rod *Cutibacterium* spp. dominuje v mazových oblastech a gramnegativní organismy, jako jsou Betaproteobakterie, kolonizují suché oblasti, jako je předloktí nebo plosky nohou (Grice a kol., 2008; Grice a kol., 2009, Hoffman a kol., 2014).

Ve veterinární medicíně jsou kožní infekce běžným klinickým problémem. Na základě příčin infekcí kůže lze rány obecně klasifikovat na primární nebo sekundární. Primární kožní infekce se vyznačují charakteristickým klinickým obrazem a průběhem onemocnění, navíc bývají způsobeny jedním patogenem a obvykle postihují zdravou kůži. Klasickými příklady primárních kožních infekcí jsou impetigo a folikulitida u skotu. Oproti tomu sekundární kožní infekce se vyskytují na již poškozené kůži a mohou odrážet abnormality na kůži, či změny metabolismu a imunitního systému (Foster, 2012). Podle postupu infekce lze kožní rány rozlišit podle etologie na akutní a chronické. Akutní rány zahrnují předvídatelný a včasný opravný proces kůže, jehož výsledkem je obnovení dostatečné anatomické a funkční integrity, pokud však hojení probíhá normálně (Lazarus a kol., 1994). U chronických ran je proces reparace narušen a hojení je následně zpožděno (Dat a kol., 2012).

U hospodářských zvířat může dojít ke zranění několika způsoby, kupříkladu během přepravy, kopnutím či kousnutím jiným zvířetem nebo nárazem (Dey a Noorudin, 1993). Porušení kůže může zapříčinit vznik infekcí jako je folikulitida, furunkulóza či život ohrožující septikémie (Foster, 2012). Jak je popsáno v Tabulce č. 1, dermální rány mohou být kolonizovány směsí

aerobních (např. *Staphylococcus* spp. a *Streptococcus* spp.) a anaerobních (např. *Corynebacterium* spp. a *Truoperella* spp.) bakterií (Abrahamian a Goldstein, 2011). Naprostá většina bakteriálních kožních infekcí zvířat je však způsobená rodem *Staphylococcus* spp. (Foster, 2012).

Tabulka č. 1. Běžné bakteriální patogeny kožních infekcí hospodářských zvířat.

Druh zvířete	Bakteriální patogen
Skot	<i>Actinomyces bovis</i> , <i>Bacteroides melaninogenicus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. hyicus</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Moraxella bovis</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> ^{i,ii}
Prase	<i>Dermatophylus congolensis</i> , <i>S. hyicus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. chromogenes</i> , <i>S. sciuri</i> ^{i,iii}
Koza	<i>Dermatophylus congolensis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. hyicus</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. chromogenes</i> , <i>S. caprae</i> , <i>S. simulans</i> ^{i,iii}
Ovce	<i>Dermatophylus congolensis</i> , <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> , <i>Pithomyces fungus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. xylosus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Str. dysgalactiae</i> ^{i,iii}
Drůbež	<i>S. aureus</i> , <i>S. hyicus</i> ⁱ

ⁱ(Foster, 2012); ⁱⁱ(Apley a Coetzee, 2013); ⁱⁱⁱ(Clark, 2013).

Některé bakterie, jako jsou bakterie rodu *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp, či *Corynebacterium* spp., se vyznačují schopností tvořit tzv. biofilmy, tedy společenstva bakterií s velmi vysokou odolností vůči antibiotikům (Costerton a kol., 1999; Limoli a kol., 2015). Ve většině případů je ke zničení bakterií v biofilmu zapotřebí více než tisíckrát vyšší koncentrace antibiotika (Costerton a kol., 2003). Organismům s tvorbou biofilmu poskytují silnou ochranu extracelulární polymerní látky, které usnadňují připojení a tvorbu matrice, což následně vede ke změně fenotypu organismů (Meyle a kol., 2010). Biofilm tvořící bakterie navíc vykazují sníženou rychlost růstu, tudíž jsou méně citlivé na většinu antibiotik (Costerton a kol., 1999). Ve veterinární a humánní medicíně má evoluce genů rezistentních na antibiotika a jejich šíření mezi bakteriálními patogeny důležitý klinický význam (Haaber a kol., 2017).

Problematika antibiotické rezistence je navíc komplikována multirezistentními bakteriemi, jako je kupříkladu meticilin-rezistentní *S. aureus* (MRSA) (Yang a kol., 2016). Hospodářská zvířata jsou označována jako rezervoár pro přenos MRSA souvisejících s hospodářskými zvířaty (z angl. „livestock-associated MRSA; LA-MRSA) na člověka. LA-MRSA, konkrétně linie CC398, běžně se vyskytující u prasat a skotu, byl u člověka poprvé identifikován v roce 2005 (Voss a kol., 2005). Přímý kontakt s prasaty je známým rizikovým faktorem pro propuknutí infekce LA-MRSA u člověka. Farmáři, stejně jako veterináři, jsou s těmito druhy zvířat často v kontaktu, proto zde existuje vysoké riziko, že se tito pracovníci stanou přenašeči LA-MRSA (van Cleef a kol., 2015). Další druhy MRSA, jako je komunitní MRSA (z angl. „community-associated MRSA; CA-MRSA) nebo MRSA spojený se zdravotnickou péčí (z angl. „health-associated MRSA; HA-MRSA), jsou spojeny s nemocničním prostředím (Kong a kol., 2016). Kmeny CA-MRSA se stále více podílejí na nozokomiálních infekcích, což by v konečném důsledku mohlo zapříčinit vytlačení tradičních HA-MRSA kmenů ze zdravotnických zařízení (Skov a Jensen, 2009). Antimikrobiální rezistence navíc neustále roste u určitých linií MRSA, které se rovněž podílejí na rozšiřujícím se spektru invazivních onemocnění (Chua a kol., 2011).

Bakteriální rezistence vůči antibiotikům neustále roste (Tanwar a kol., 2014). S ohledem na výše uvedené důvody existuje potřeba vyvíjet vhodné alternativy k antibiotickým preparátům. Perspektivní skupinou látek jsou v této oblasti fytochemikálie, které vynikají svými

antibakteriálními vlastnostmi. Přehled konkrétních fytochemikálií s antimikrobiálními účinky spolu s jejich významem je uveden níže v následujících odstavcích.

2. Rány u hospodářských zvířat spojené s výskytem bakterií rodu *Staphylococcus* spp.

Hlavní skupinou bakterií vyskytujících se na kůži, v kožních žlázách nebo sliznicích savců a ptáků je rod *Staphylococcus* spp. (Somerville a Noble, 1974). Jedná se o bakteriální rod z čeledi Staphylococcaceae ve tvaru grampozitivních koků zahrnující koaguláza-pozitivní a koaguláza-negativní stafylokoky (Foster, 1996). Koaguláza je enzym typicky produkovaný *S. aureus* způsobující srážení krve v hostiteli. Produkce koagulázy je primárním kritériem pro odlišení patogenních druhů stafylokoků od komenzálních (Lowy, 1998). Koaguláza-pozitivní druhy *Staphylococcus* jsou klinicky nejvýznamnějšími oportunními patogeny u mnoha zvířat a lze je považovat za potenciální zdroj infekcí. Bakterie tohoto rodu jsou nejběžnějšími mikroorganismy kolonizujícími povrch kůže lidí a zvířat. Díky své schopnosti rychle vyvinout antimikrobiální rezistenci mají rostoucí klinický význam. Stafylokokové infekce jsou u hospodářských zvířat zodpovědné za řadu akutních a chronických infekcí (Dweba a kol., 2018). V etiologii kožních poranění zvířat v živočišné produkci mají zvláštní význam *S. aureus*, *S. hyicus*, *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. haemolyticus*, *S. warningeri*, *S. epidermidis*, *S. caprae*, *S. simulans* a *S. xylosus* (Fluit, 2012; Foster, 2012). Údaje z literatury uvádí, že výše uvedené druhy stafylokoků, izolovaných z kožních lézí, jsou obvykle komenzálními organismy. Predisponující faktory, jako je stres, špatná výživa nebo případná kožní onemocnění, mohou způsobit množení těchto mikroorganismů, které se ve velkém množství mohou stát patogenními (Foster, 2012).

Stafylokokové infekce, především infekce způsobené *S. aureus*, hospodářských zvířat jsou studovány již po mnoho let, zejména s odkazem na bovinní mastitidu definovanou jako „zánět mléčné žlázy“ (Erskine a kol., 2004). Existují tři druhy původu této infekce a) kontagiózní, b) environmentální nebo c) dočasný. Kromě *S. aureus* může být původcem mastitidy také koliformní bakterie *Escherichia coli* a několik druhů streptokoků, včetně *Streptococcus uberis* a *Streptococcus agalactiae* (Calvinho a Tirante, 2005). *E. coli* patří mezi environmentální původce tohoto onemocnění, zatímco jiné patogeny, jako je *S. aureus* nebo *Str. agalactiae*, jsou kontagiózního původu. Oproti tomu *Str. uberis* může způsobovat bovinní mastitidu kontagiózního i environmentálního původu. Schopnost diagnostikovat vzorec přenosu klinické mastitidy je nezbytným krokem pro identifikaci vhodných a účinných léčebných zásahů pro kontrolu onemocnění na úrovni stáda (Davies a kol., 2016). Bovinní mastitida patří mezi hlavní příčiny ekonomických ztrát v živočišné produkci (Peton a Loir, 2014). Ekonomický dopad je obrovský, celkové náklady se pohybují kolem 147 \$ na krávu a rok (Hogeveen a kol., 2019). Bovinní mastitida je v současné době nejčastějším onemocněním dojnic, u kterého je zapotřebí aplikace antimikrobiálních látek (Cuny a kol., 2015). Intramamární antibiotická terapie je běžnou praxí pro léčbu nebo kontrolu této infekce. Konkrétně se používají β -laktamová, makrolidová a linkosamidová antibiotika (Barkema a kol., 2006). Protože je známá souvislost mezi hygienou a bakteriální kontaminací vemene, na farmách se používají různé postupy dezinfekce struků před a po dojení. Nejčastěji se provádí ošetření na bázi chlorhexidinu a jódu, obvykle po dojení (Behiry a kol., 2012).

Mezi další stafylokokové infekce kůže hospodářských zvířat patří folikulitida, furunkulóza a impetigo, vyskytující se zejména u skotu, koz a ovcí. Kožní infekce hospodářských zvířat související s folikulitidou a furunkulózou se mohou projevit kožními lézemi téměř na jakémkoli

místě těla (Ginn a kol., 2007), což může vést až k alopecii (Foster, 2012). Dalším příkladem kožních onemocnění souvisejících se *Staphylococcus* spp. je stafylokokóza drůbeže, kdy se jedná o bakteriální onemocnění ptací nohy. Onemocnění je doprovázeno charakteristickým vzhledem, noha je částečně oteklá a uprostřed otoku bývá tmavá skvrna (Cooper, 1973). Všechna výše uvedená kožní onemocnění jsou spojena s patogenní bakterií *S. aureus* (Cooper, 1973; Ginn a kol., 2007; Foster, 2012).

2.1. *Staphylococcus aureus* a hospodářská zvířata

Oportunní patogen *S. aureus* byl poprvé rozpoznán jako etiologický agens před více než 130 lety. Jedná se o klinicky nejvýznamnější složku komenzální mikrobioty kůže člověka a zvířat (Graveland a kol., 2011). Zvířata s trvale osídlenými místy těla (vemeno a struky, tlama či vagina) představují primární rezervoár *S. aureus* (Stewart, 2003). Globálním problémem jsou zejména kmeny MRSA, které jsou multirezistentní vůči většině β -laktamových antibiotik a dalším běžně používaným antimikrobiálním činidlům, jako jsou aminoglykosidy, makrolidy a chloramfenikoly nebo tetracykliny a fluorochinolony (Cuny a kol., 2015).

Rozvoj zemědělství, včetně industrializace a globalizace živočišné produkce, výrazně přispěl ke zvýšení mezidruhového přenosu bakterií, což zapříčinilo vznik a šíření patogenů. Potenciál přenosu *S. aureus* ze zvířat na člověka a naopak, je velmi dobře znám (van Cleef a kol., 2011; Peton a Loir, 2014). K přenosu dochází obvykle přímým kontaktem s kolonizovanými či infikovanými zvířaty nebo lidmi, případně kontaminovaným vybavením a povrchy (Pal, 2007). Mezi nejčastější cesty přenosu *S. aureus* patří přenos z infikované mléčné žlázy do neinfikované žlázy prostřednictvím dojících zařízení, nekontrolovaného obchodu se zvířaty mezi farmami a manipulací nebo konzumací potravin kontaminovaných tímto patogenem (Cuny a kol., 2010). Ke snížení prevalence a výskytu vysoce přenosných bakteriálních kmenů je zapotřebí přísná hygiena během dojení, segregace nemocných zvířat a jejich případné utracení (Smith a kol., 1998). *S. aureus* má proto obrovský dopad na zdraví a welfare zvířat a je příčinou velkých ekonomických ztrát v živočišné produkci (Peton a Loir, 2014).

Společně se *S. hyicus* a *S. intermedius* je *S. aureus* jedním ze tří hlavních patogenních druhů stafylokoků osidlujících kůži zvířat (Vanderhaeghen a kol., 2010). Prakticky jakýkoliv druh teplokrevného živočicha může být přenašečem *S. aureus* nebo může být touto bakterií infikován, což může následně vyvolat širokou škálu infekcí, od povrchových kožních onemocnění a hlubokých infekcí až po septikémii (Acton a kol., 2009). Kupříkladu v kontinentální Evropě, kde je chov králíků rozšířeným expandujícím průmyslem, jsou běžné epidemie *S. aureus* způsobující kožní onemocnění králíků, stejně jako abscesy, mastitidy a septikémie těchto savců (Vancraeynest a kol., 2006).

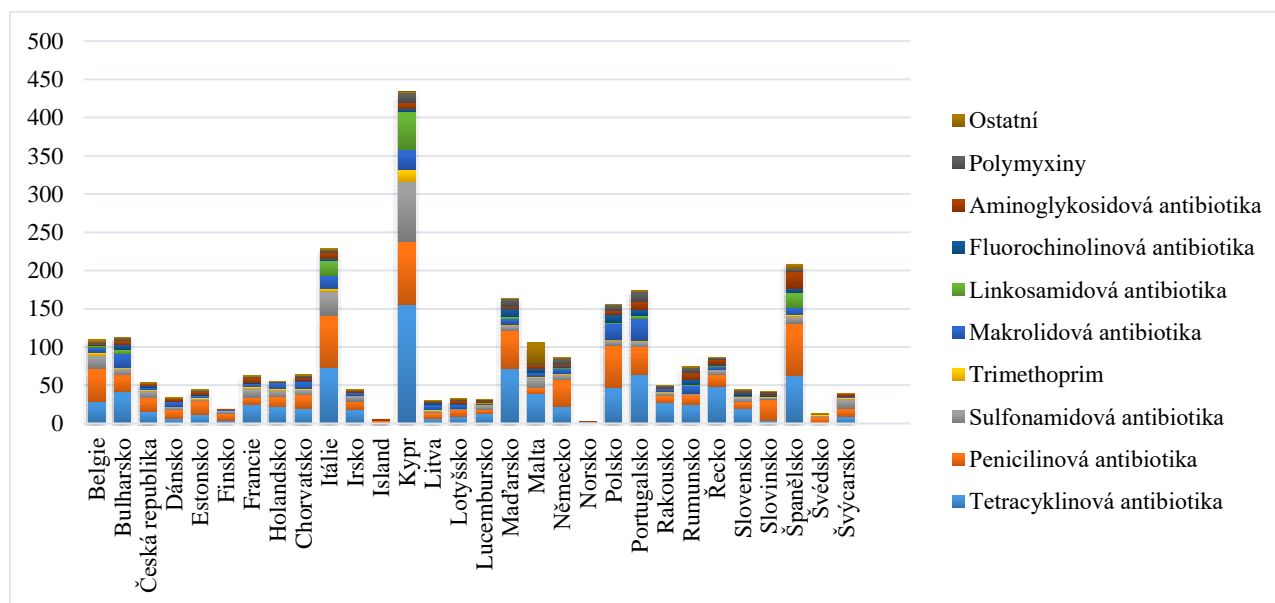
3. Antibiotická léčba bakteriálních kožních infekcí hospodářských zvířat

Klíčovou rolí při udržování zdraví zvířat, stejně jako dobrých životních podmínek zvířat a bezpečnosti potravin, hrají ve veterinární medicíně antimikrobiální látky. Dosud nekvantifikovatelný podíl výskytu rezistentních druhů bakterií lze přičíst používání antimikrobiálních látek v živočišné produkci (Garcia-Alvarez a kol., 2012; Guardabassi, 2013; Chang a kol., 2015). Hospodářská zvířata mohou být důležitým rezervoárem antimikrobiálně rezistentních kmenů bakterií, které se mohou dále přenášet na člověka prostřednictvím potravního řetězce, přímým kontaktem se zvířaty nebo prostředím (van Boeckel a kol., 2015). Používání antimikrobiálních látek v zemědělství zahrnuje také látky, které Světová zdravotnická organizace (z angl. „World Health Organization“; WHO) definuje jako „kriticky

důležité“ pro humánní i veterinární medicínu (WHO, 2011). Kriticky důležité antimikrobiální látky jsou definovány jako „antimikrobiální látky používané k léčbě, prevenci a kontrole závažných infekcí zvířat, které mohou mít významné důsledky na zdraví a dobré životní podmínky zvířat, veřejné zdraví nebo významné ekonomické důsledky, a kde existuje jen málo nebo žádné alternativy“ (FAO, 2007).

Aplikace veterinárních léčiv se stala nedílnou součástí chovu zvířat. Antibiotika se v živočišné produkci používají po celém světě. Jednak z důvodu prevence onemocnění hospodářských zvířat či samotné léčby již propuknutých onemocnění a v poslední řadě ke zlepšení užitkovosti (Woolhouse a Ward, 2013; ESVAC, 2020). S ohledem k narůstající bakteriální rezistenci bylo v roce 2006 v zemích Evropské unie (EU) zakázáno používání antibiotik, jakožto stimulátorů růstu (EU, 2003). Hlavním důvodem přijetí této restriktce bylo šíření rezistentních druhů bakterií v humánní medicíně (Johnson, 2011). V rámci EU je používání antibiotik pro terapeutické účely obzvláště vysoké u intenzivně chovaných druhů, jako jsou prasata a drůbež, a méně u extenzivně chovaného skotu (výjimkou jsou dojnice) a ovcí. V živočišné produkci jsou nejčastěji používanými antimikrobiálními třídami tetracykliny a peniciliny (Graf č. 1) (ESVAC, 2020). V zemích EU bylo ve veterinární medicíně v roce 2018 předepsáno 31,7 mg/PCU (z angl. „population correct unit“) tetracyklinů a 29,7 mg/PCU penicilinů. Ve srovnání se spotřebou ostatních tříd antibiotik je spotřeba těchto látek až 30krát vyšší.

Graf č. 1. Spotřeba antibiotik v mg/PCU v živočišné produkci EU (upraveno dle ESVAC, 2020).



PCU z angl. „population correct unit“.

β -laktamových antibiotik, zejména penicilinů, se využívá při léčbě bovinních mastitid, pneumonií u telat, metritid u dojnic a erysipelu u prasat (Page a Gautier, 2012; Apley a Coetzee, 2013). Penicilin a jeho deriváty, včetně meticilinu, se používají k léčbě infekcí způsobených bakterií *S. aureus* (Rayner a Munckhof, 2005). Nadužívání antibiotik v živočišné produkci však bývá spojováno se vznikem klonů MRSA, zejména u skotu a prasat, které se šíří po celém světě. MRSA vykazuje mnohačetnou antibiotickou rezistenci, proto je považován za důležitý veterinární a zoonotický patogen (Foster, 2012).

Kromě výše zmíněných skupin antibiotik jsou dalšími antibakteriálními látkami účinnými v léčbě bakteriálních kožních onemocnění hospodářských zvířat také makrolidy, aminoglykosidy a fluorochinolony (Apley a Coetzee, 2013; Clark, 2013). Antibiotika používaná k léčbě infekcí kůže a sliznic hospodářských zvířat jsou uvedena v Tabulce č. 2.

Co se týká infekcí kůže a sliznic hospodářských zvířat, pro efektivní a správné použití by měla být topická antibiotika vyvinuta na netoxickém základě a neměla by vyvolávat lokální reakce ani senzibilaci. Spektrum antimikrobiální aktivity může být úzké nebo naopak poměrně široké, avšak neměla by být nepřiměřeně ovlivněna komenzální mikrobiota kůže. Antimikrobiální látky by měly být mimo jiné schopné pronikat povrchovou kůží a neměly by být inaktivovány tkáňovými tekutinami nebo bílkovinami (Ward a Campoli-Richards, 1986).

Tabulka č. 2. Antibiotické látky používané u infekcí kůže a měkkých tkání hospodářských zvířat.

Druh zvířete	Bakteriální onemocnění	Druh antibiotika
Skot ^{i,ii,iii}	Infekční bovinní keratokonjunktivitida	Oxytetracyklin, gentamicin (topicky), tulatromycin
	Infekční pododermatitida	Amoxicilin, ceftiofur, erytromycin, florfenikol
	Aktinomykóza	Amoxicilin trihydrát, amoxicilin/klavulanová kyselina, dihydrostreptomycin, cefalexin, trimethoprim/sulfadiazine
	“Blackleg”	Amoxicilin trihydráte, amoxicilin/klavulanová kyselina, cefalexin, tylosin
	Trichofytóza	Roztok jodu (topicky)
	Folikulitida	Penicilin G, kotrimoxazol, mupirocin, fusidová kyselina
	Impetigo	Amoxicilin/klavulanát, dikloxacilin, cefalexin, klindamycin, doxycyklin, kotrimoxazol, makrolidy
	“Rainrot”	Penicillin G, oxytetracyklin
Malí přežvýkavci ^{ii,iii,iv}	Infekční keratokonjunktivitida	Spiramycin, oxytetracyklin
	Ektyma	Tilmikosin, oxytetracyklin, ampicillin
	Dermatomykózy	Oxytetracyklin
	Zánět paznehtů	Oxytetracyklin
	Impetigo	Amoxicilin/klavulanát, dikloxacilin, cefalexin, klindamycin, doxycyklin, kotrimoxazol, makrolidy
	Folikulitida	Penicillin G, kotrimoxazol, mupirocin, fusidová kyselina
Drůbež ^v	“Bumblefoot”	Cefalosporiny, fluorochinolony, linkomycin, klindamycin

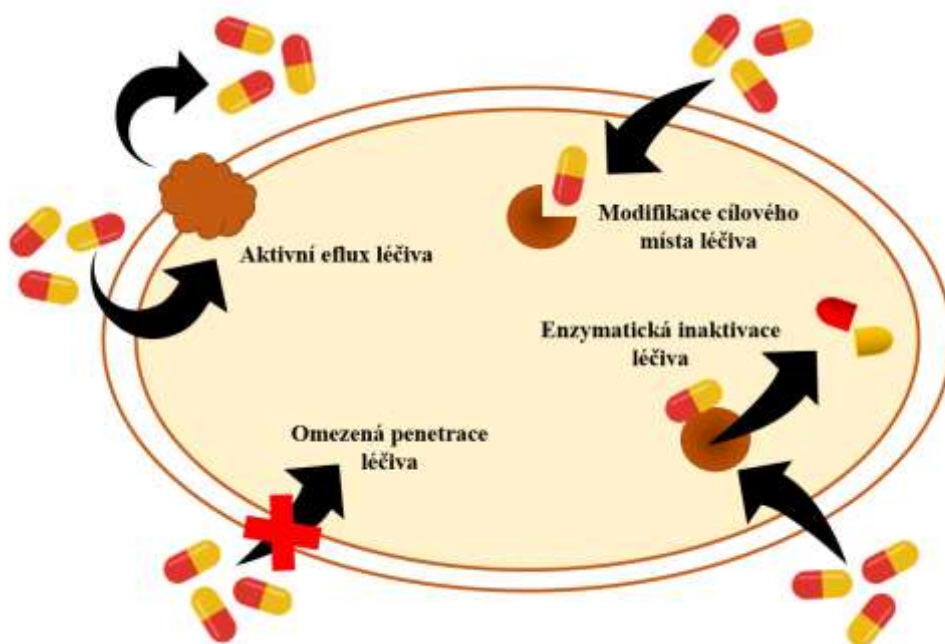
ⁱ(Apley a Coetzee, 2013); ⁱⁱ(Weese a Yu, 2013); ⁱⁱⁱ(Hartman-Adams a kol., 2014); ^{iv}(Clark, 2013); ^v(Osório a kol., 2013).

3.1. Stafylokoková rezistence vůči antibiotikům

Zvyšující se bakteriální odolnost vůči antibiotikům a současný pokles vývoje nových antimikrobiálních látek představují hlavní hrozbu pro globální zdraví (Dadgostar, 2019). Rezistence bakterií vůči antibiotikům se v humánní i veterinární medicíně vyvinula dlouho před klinickým používáním těchto látek (D'Costa a kol., 2006). Odolnost bakterií vůči antibakteriálním látkám se přirozeně vyskytuje v průběhu času, obvykle z důvodu genetických modifikací získaných v důsledku mutací a selekcí v chromozomálních genech a/nebo získáním externích genetických determinant rezistence mezi bakteriálními kmeny a druhy (Biswas a kol., 2008). Klíčovou roli při vzniku rezistentních kmenů bakterií hraje především selektivní tlak, vyvolaný častou aplikací antibakteriálních látek. Kdykoli je bakteriální populace vystavena antimikrobiálním látkám, je pravděpodobné, že určité bakterie v populaci budou rezistentní vůči příslušným antibiotikům v určitých koncentracích (D'Costa a kol., 2019). Pod selektivním tlakem se počet rezistentních bakterií zvyšuje, přičemž některé bakteriální druhy mohou přenášet své geny rezistence na další členy populace (Biswas a kol., 2008). V současné době zahrnuje antibiotická rezistence bakterií všechny známé třídy antibiotik (D'Costa a kol., 2019).

Rezistence *S. aureus* byla poprvé zaznamenána ve 40. letech 20. století, kdy si tento bakteriální kmen vyvinul rezistenci vůči penicilinu (Rammelkamp a Maxon, 1942). *S. aureus* patří mezi adaptabilní organismy se schopností vyvíjet se a stát se odolným vůči širokému spektru antibiotik. Jakožto oportunní patogen si *S. aureus* vyvíjí rezistenci vůči antimikrobiálním látkám prostřednictvím různých mechanismů (Obrázek č. 1), mezi něž patří a) aktivní eflux léčiva, b) modifikace cílového místa léčiva, c) enzymatická inaktivace léčiva a d) omezená penetrace léčiva (Chancey a kol., 2012).

Obrázek č. 5. Obecné rezistenční mechanismy.



Bakterie mohou využívat jeden nebo několik výše uvedených mechanismů rezistence, a to v závislosti na charakteru antimikrobiální látky. Horizontální přenos rezistence mezi bakteriemi usnadňuje zejména lokalizace genů rezistence na přenosných genetických prvcích, jako jsou

plazmidy nebo transpozony (van Hoek a kol., 2011). Kmeny *S. aureus* obecně obsahují relativně velké množství mobilních genetických elementů, včetně již zmíněných plazmidů nebo transpozonů, ale i bakteriofágů, genomových ostrovů patogenity a stafylokokových kazetových chromozomů (z angl. „staphylococcal cassette chromosomes“; SCC). Ústřední roli při vzniku rezistence *S. aureus* vůči β -laktamovým antibiotikům a vankomycinu hrají především plazmidy a SCC (Gill a kol., 2005).

V minulosti spočívala tradiční léčba stafylokokových infekcí v aplikaci β -laktamových antibiotik. Protože se však MRSA kmeny šířily po celém světě, začala se používat jiná antibiotika, jako je vankomycin, daptomycin nebo linezolid. Nicméně v současné době již existují kmeny *S. aureus*, které mají získanou rezistenci vůči vankomycinu (Chambers a DeLeo, 2009). Léčba MRSA je navíc komplikována vznikem kmenů rezistentních k oxazolidinonu, jmenovitě linezolidu, prostřednictvím mutací v genu 23S rRNA a genu *cfr* kódujícího ribozomální methyltransferázu, stejně jako kmeny vykazující sníženou citlivost na lipopeptid daptomycin (Dortet a kol., 2013).

4. Alternativní léčba bakteriálních kožních infekcí hospodářských zvířat

Nárůst prevalence celosvětové bakteriální rezistence vůči antibiotikům vyžaduje vývoj nových antibakteriálních alternativ, jakými mohou být kupříkladu rostlinné látky. Příroda je bezpochyby bohatým zdrojem molekul s rozmanitými biologickými vlastnostmi (Barbosa a kol., 2020). Rostliny slouží jako užitečné zdroje antimikrobiálních látek a nabízejí obrovské množství potenciálních sloučenin pro vývoj nových antibakteriálních preparátů (Mahady, 2005). V západní a východní kultuře byly tyto eukaryotické organismy používány pro svůj léčebný potenciál již před 60 000 lety (Solecki, 1975). Mezi slibné sloučeniny pocházející z extraktů rostlin a vyznačující se prokázaným antibakteriálním účinkem patří alkaloidy, polyfenoly, saponiny, taniny, terpenoidy, glukosinoláty a sulfidy (Watzl a Leitzman, 2005; Kamboh a kol., 2015). Podobnou antimikrobiální aktivitu jako výše uvedené látky mohou vykazovat také lektiny a polyacetyleny (Maver a kol., 2018).

4.1. Fytochemikálie

Biologicky aktivní látky rostlinného původu mají s ohledem na své antibakteriální účinky velký terapeutický potenciál (Assob a kol., 2011). V etnoveterinární medicíně se části rostlin jako jsou kořeny, kůra, stonky, listy, květy nebo semena využívají ve formě nálevů, odvarů, mastí, tablet či kapek (Schmid a kol., 2012). Fytochemikálie se v závislosti na přidružených rostlinných druzích, topografii a podnebí růstu vyznačují širokým rozsahem aktivity (Assob a kol., 2011). Příznivou aktivitu lze přičíst obsahu alkaloidů, fenolických sloučenin, karotenoidů, saponinů a terpenoidů v rostlině. Kromě svých antioxidačních, anthelmintických nebo jiných prospěšných aktivit mohou mít fytochemikálie také negativní účinky na organismus zvířat, jako je kupříkladu hepatotoxické a neurotoxické působení (Poutaraud a kol., 2017). Přesná klasifikace fytochemikálií nebyla dosud provedena z důvodu velké rozmanitosti těchto látek. V posledních letech byly fytochemikálie klasifikovány jako primární a sekundární metabolity rostlin. Primární složky zahrnují sacharidy, aminokyseliny, proteiny nebo puriny a pyrimidiny nukleových kyselin. Sekundárními složkami jsou zbývající rostlinné chemikálie, jako jsou alkaloidy, terpeny, flavonoidy, rostlinné steroidy, lignany, saponiny, fenoly a glykosidy (Hahn, 1998). Základní klasifikace fytochemikálií spolu s jejich hlavními účinky shrnuje Tabulka č. 3.

Tabulka č. 3. Klasifikace fytochemikálií a jejich hlavní účinek.

Fytochemikálie	Účinek
Alkaloidy	Antimikrobiální, protizánětlivý ⁱ
Polyfenoly	Antikancerogenní, antimikrobiální, antioxidační, antitrombotický, imunomodulační, protizánětlivý, vliv na krevní tlak ⁱⁱ
Saponiny	Antikancerogenní, antimikrobiální, imunomodulační, vliv na krevní tlak ⁱⁱ
Taniny	Antimikrobiální, protizánětlivý, antioxidační ⁱ
Silice	Antimikrobiální, protizánětlivý ⁱⁱⁱ
Terpenoidy	Antikancerogenní, antimikrobiální, protizánětlivý, efekt snižující cholesterol ⁱⁱ
Karotenoidy	Antikancerogenní, antioxidační, imunomodulační, efekt snižující cholesterol ⁱⁱ
Organické sloučeniny síry	Antikancerogenní, antimikrobiální, antioxidační, antitrombotický, imunomodulační, protizánětlivý, vliv na krevní tlak ⁱⁱ
Fytosteroly	Antikancerogenní, efekt snižující cholesterol ⁱⁱ
Inhibitory proteáz	Antikancerogenní, antioxidační, ovlivňující hladinu glukózy ⁱⁱ
Fytoestrogeny	Antikancerogenní, antioxidační, imunomodulační ⁱⁱ

ⁱ(Kamboh a kol., 2015); ⁱⁱ(Watzl a Leitzmann, 2005); ⁱⁱⁱ(Bassolé a Juliani, 2012).

Farmakologické rozsahy účinných koncentrací a toxických hladin fytochemikálií jsou často podobné. Proto je třeba klást důraz na koncentrace a dávky, které mohou u savců způsobit letální a subletální účinky. Totéž platí i v humánní medicíně (Ji a kol., 2019).

4.1.1. Fytochemikálie s antimikrobiálním účinkem

4.1.1.1. Alkaloidy

Alkaloidy jsou přirozeně se vyskytující nízkomolekulární bazické látky organického původu obsahující heterocyklicky vázaný dusík (Bush a Fannin, 2009). Mohou se vyskytovat v podobě monomerů nebo zesíťované v podobě oligomerů (homo-/hetero-oligomery). Přestože neexistuje standardní taxonomická klasifikace, alkaloidy lze obecně klasifikovat na základě jejich chemické struktury, biosyntetické cesty nebo přirozeného výskytu (Cushnie a Lamb, 2005). Z biosyntetického hlediska jsou alkaloidy odvozeny od aminokyselin jako je fenylalanin, tyrosin, tryptofan, ornitin a lysin (Mithofer a Boland, 2012). Na základě jejich původu je lze rozdělit do tří hlavních kategorií: pravé alkaloidy, protoalkaloidy a pseudoalkaloidy (Cushnie a Lamb, 2005). Stavební bloky z acetátové, šikimátové a deoxyxylulóza fosfátové dráhy jsou také často začleněny do alkaloidních struktur (Mithofer a Boland, 2012). S ohledem na biogenezi alkaloidů je lze kategorizovat do různých tříd podle jejich prekurzoru (např. největší skupina alkaloidů, indolové alkaloidy, jsou odvozeny od tryptofanu), čímž zahrnují více než 20 různých tříd, jako jsou pyrrolizidinové, tropanové, pyridinové, piperidinové, chinolizidinové, steroidní a další alkaloidy (Yang a Stöckigt, 2010).

Alkaloidy vykazují silnou různorodou biologickou aktivitu. Rostliny z čeledi Papaveraceae a Berberidaceae produkují alkaloidy s potenciálně příznivými účinky na hojení ran. Obě výše zmíněné čeledi produkují konkrétně izochinolinové alkaloidy, které vykazují řadu účinků

relevantních pro lékařské použití, jako je zmírnění bolesti, inhibice růstu nádorových buněk a inhibice růstu bakterií (Quing a kol., 2018). Antibakteriální aktivita rostlinných druhů z čeledi Papaveraceae byla testována v několika studiích. Na základě výzkumů bylo zjištěno, že extrakty čtyř jednoletých druhů máku vykazují silnou antimikrobiální aktivitu vůči *S. aureus* (Ünsal a kol., 2009), což následně potvrdila další studie, kde extrakty Máku vlčího (*Papaver rhoeas*) inhibovaly růst *S. aureus*, ale i *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella abony* a *Candida albicans* (Kostic a kol., 2010). Minimální inhibiční koncentrace (MIK) se však liší v závislosti na stavbě buněčné stěny bakterií (Zuo a kol., 2009). Tabulka č. 4 uvádí vybrané alkaloidy a jejich MIK vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Tabulka č. 4. Minimální inhibiční koncentrace vybraných alkaloidů vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Třída alkaloidů	Alkaloidy Konkrétní zástupci	MIK (µg/ml)	
		G+	G-
Chinoliny	lepidin, 8-hydroxychinolin, evokarpin ^{i,ii,iii}	2–50	8–100
Isochinoliny, aporfíny, fenantreny	Lysikamin, artabotrin, liridin, sanguinarin, berberin, jatrorrhizin, kolumbamin, buesgenin, palmitin ^{iv,v,vi}	0,5–2,5	0,78–32
Ostatní alkaloidy	Carmichaedin ^{vii}	8	-

MIK: minimální inhibiční koncentrace; G+: grampozitivní bakterie; G-: gramnegativní bakterie.

ⁱ(Kim a kol., 2014); ⁱⁱ(Pan a kol., 2014); ⁱⁱⁱ(Houdková a kol., 2017); ^{iv}(Hamoud a kol., 2015); ^v(Tan a kol., 2015); ^{vi}(Azimi a kol., 2018); ^{vii}(Yu a kol., 2017).

Na základě informací Institutu pro klinické a laboratorní standardy (z angl. „Clinical and Laboratory Standards Institute“; CLSI) vykazuje penicilin, jakožto β-laktamové antibiotikum, podobnou MIK vůči grampozitivním bakteriím jako alkaloidy. Konkrétně se jedná o *S. aureus* ATCC 29213 (MIK 0,25-2 µg/ml) a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (MIK 1-4 µg/ml). Některá antimikrobiální činidla však vykazují nižší MIK vůči těmto bakteriálním druhům, zejména pak proti *S. aureus*. Jedná se primárně o klindamycin a fusidovou kyselinu (obě látky s MIK 0,06-0,25 µg/ml) (CLSI, 2015). MIK konvenčních antibiotik vůči gramnegativním bakteriím v tabulkách CLSI zahrnuty nejsou. S ohledem k hodnotám MIK uvedených v Tabulce č. 4 je zřejmé, že alkaloidy vykazují vyšší antibakteriální aktivitu proti grampozitivním bakteriím než proti gramnegativním bakteriím. Gramnegativní bakterie se vyznačují složitější stavbou buněčné stěny, vnější membrána těchto bakterií tvoří silnou bariéru pro penetraci četných molekul antibiotik. Periplazmatický prostor navíc obsahuje enzymy, které mohou degradovat exogenní molekuly (Duffy a Power, 2001).

Obecně se antibakteriální mechanismy účinku mezi různými třídami alkaloidů liší. Syntetické chinolonové alkaloidy mohou mít inhibiční účinky na buněčné dýchání, zatímco isochinoliny, jako je berberin, protoberberin nebo sanguinarin, inhibují buněčné dělení narušením Z-kruhu. Fenantridin-isochinolinový alkaloid, konkrétně ungeremin, působí inhibicí nukleových kyselin, stejně jako indolizidinové alkaloidy pergularinin a tyloforinidin (Cushnie a kol., 2014).

Výsledná antibakteriální aktivita jednotlivých alkaloidů může být také ovlivněna jejich chemickou strukturou. Iwasa a kol. (1999) zkoumali kvartérní protoberberinové alkaloidy a zjistili, že antimikrobiální účinek bývá ovlivněn spíše typem kyslíkových substituentů na kruzích A, C a D, a zejména polohou funkčních skupin kyslíku na heterocyklu. Azimi a kol. (2018) ve své studii toto tvrzení potvrdili. Vědci testovali celkem 4 druhy alkaloidů – berberin, jatrorrhizin, kolumbamin a palmitin, vůči bakterii *Brucella abortus*. Jatrorrhizin a kolumbamin,

kteří mají ve své molekule volnou hydroxylovou (-OH) skupinu na C-2 nebo C-3, vykazovaly silnější aktivitu než berberin a palmatin, jež nemají žádné volné -OH skupiny.

S ohledem na antibakteriální aktivitu alkaloidů byly pozorovány synergické a antagonistické účinky těchto látek v kombinaci s antimikrobiálními léčivy. Kupříkladu sanguinarin, který má silné antimikrobiální účinky vůči gramnegativním bakteriím, vykazuje synergickou aktivitu se streptomycinem a chelatačním činidlem, kyselinou ethylendiamintetraoctovou (EDTA). Dále Tong a kol. (2012) potvrdil synergický účinek berberinu s β -laktamovými antibiotiky proti MRSA.

4.1.1.2. Polyfenoly

Polyfenoly patří mezi sekundární metabolity rostlin, jejichž chemické struktury zahrnují širokou škálu molekul. Obecně se dělí na flavonoidy a neflavonoidy (Daglia, 2012). Flavonoidy tvoří nejpočetnější třídu polyfenolických sloučenin, přičemž více než 4 000 těchto látek bylo identifikováno v různých rostlinných zdrojích, jako je ovoce, zelenina a nápoje rostlinného původu (např. čaj a víno) (Srivastava a Gupta, 2009). S ohledem na stupeň oxidace centrálního pyranového kruhu, lze flavonoidy rozdělit do několika podtříd na flavonoly, flavony, flavanony, antokyanidy, flavanoly a isoflavony. Oproti tomu neflavonoidy zahrnují jednoduché fenoly, fenolové kyseliny, fenolické aminokyseliny, kurkuminoidy, stilbeny, lignany a hydrolyzovatelné gallotaniny a ellagitanniny (Harborne, 1986).

Obecně se polyfenoly vyznačují silnou antibakteriální aktivitou vůči grampozitivním (např. *S. aureus*, *Streptococcus mutanti*, *Clostridium perfringens*) a gramnegativním (např. *E. coli*) bakteriím (Daglia, 2012). Neflavonoidy, oproti flavonoidům, vykazují slabší antimikrobiální účinek (Saavedra a kol., 2010). Tabulka č. 5 uvádí vybrané flavonoidy a neflavonoidy a jejich MIK vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Tabulka č. 5. Minimální inhibiční koncentrace vybraných polyfenolů vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Třída polyfenolů	Fenolické sloučeniny	MIK ($\mu\text{g/ml}$)	
	Konkrétní zástupci	G+	G-
Flavonoidy	Kvercetin, myricetin, brazilin, neobavaisoflavond, lupinifolin, 6,8-diprenyleriodictyol, pseudarflavon A	0,5-62,5	4-32
Ne-flavonoidy	3'-demethoxy-6-O-demethylisoguaiacin, 4-epi-larreatricin, dihydroguaiaretová kyselina, resveratrol	12,5->1000	25-1280

MIK: minimální inhibiční koncentrace; G+: grampozitivní bakterie; G-: gramnegativní bakterie. ⁱ(Kostic a kol., 2010); ⁱⁱ(Zuo a kol., 2008); ⁱⁱⁱ(Bhattacharjee a kol., 2010); ^{iv}(Kim a kol., 2014); ^v(Pan a kol., 2014).

S ohledem na MIK flavonoidů a neflavonoidů uvedených v Tabulce č. 5 bylo zjištěno, že většina těchto sloučenin je účinnější vůči patogenním bakteriím, jako je *S. aureus*, *Listeria monocytogenes* a *E. coli*, než konvenční antibiotika, jakými jsou aminoglykosidy (rozsah MIK 0,12-1 $\mu\text{g/ml}$) a tetracykliny (rozsah MIK 0,12-4 $\mu\text{g/ml}$) (CLSI, 2015). Z toho důvodu se polyfenoly jeví jako vhodné přírodní alternativy k antibiotikům. Jak bylo uvedeno výše, flavonoidy jsou účinnější než neflavonoidy, což lze vysvětlit základním strukturálním rozdílem mezi těmito dvěma třídami polyfenolů. Ne-flavonoidy obsahují pouze jeden fenolový kruh a

flavonoidy obsahují dva fenolové kruhy. Kromě toho jsou fenolové kruhy flavonoidů spojeny přes centrální pyranový kruh obsahující kyslík (de Freitas a kol., 2000).

Mechanismy antibakteriální aktivity byly popsány u mnoha druhů fenolických sloučenin. Polyfenoly mohou interagovat s bakteriálními proteiny a strukturami buněčných stěn (Daglia, 2012). Interakce buněčných membrán bakterií s aktivními -OH skupinami fenolických sloučenin zapříčiní a) narušení struktury membrány, což následně vyvolá ztrátu buněčného obsahu, nebo b) delokalizaci elektronů, což má za následek depolarizaci bakterií, čímž je ovlivněna protonová pumpa, pH a hladina ATP poolu (Ultee a kol., 2002). Fenolické sloučeniny mohou navíc inhibovat syntézu nukleových kyselin nebo syntézu buněčné stěny. Hydroxylové skupiny polyfenolů interagují s buněčnou membránou bakterií prostřednictvím vodíkových vazeb, přičemž přítomnost funkčních -OH skupin je pro antibakteriální aktivitu mnoha fenolických látek velmi důležitá (Dorman a Deans, 2000). Navíc bylo zjištěno, že zvýšením hydrofobnosti fenolických látek, prostřednictvím substituce dlouhých alifatických řetězců, se usnadní interakce těchto látek s bakteriální cytoplazmatickou membránou, čímž se následně zvýší antibakteriální aktivita (Babu a kol., 2005).

Fenolické sloučeniny mohou, kromě destruktivního účinku na bakterie vynikat schopností potlačit tvorbu biofilmu ovlivněním bakteriálních regulačních mechanismů, jako je „quorum sensing“ a/nebo jiné globálně regulační mechanismy bez vlivu na růst bakterií (Silva a kol., 2016). Antibiofilmová aktivita fenolických sloučenin, zejména flavonoidů, fenolových kyselin a taninů byla potvrzena v mnoha vědeckých studiích, přičemž účinky těchto látek byly zaznamenány proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím tvořícím biofilm (Slobodníková a kol., 2013; Wallock-Richards a kol., 2015). Kupříkladu flavonoidy apigenin a kvercetin vykazují širokou antibiofilmovou aktivitu vůči *S. aureus*, *E. coli* a *Str. mutans* (Manner a kol., 2013). Kumariny – eskulin, psoralen a nodakenetin se vyznačují stejným účinkem na *P. aeruginosa* (Ding a kol., 2011). Inhibice tvorby biofilmu fenolickými sloučeninami může být významná především v budoucích aplikacích zabráňujícím infekcím spojených s biofilmy u lidí i zvířat (Slobodníková a kol., 2016).

Kromě výše zmíněných účinků fenolických sloučenin byl pozorován také synergický účinek těchto látek v kombinaci s konvenčními antimikrobiálními látkami proti klinickým multirezistentním bakteriím. Kupříkladu flavonoly, zejména kaempferol a kvercetin, v kombinaci s rifampicinem působily synergicky vůči izolátům MRSA. Kombinací výše zmíněných látek bylo dosaženo významné inhibice β -laktamázy (Lin a kol., 2008). Synergický účinek byl mimo jiné prokázán i u čajových polyfenolů, které zvyšují antimikrobiální aktivitu antibiotik používaných proti MRSA (Hu a kol., 2002).

4.1.1.3. Taniny

„Tanin“ je obecným popisným názvem pro skupinu ve vodě rozpustných polymerních fenolických látek, které se od většiny ostatních přírodních fenolických sloučenin liší svou schopností vysrážet z roztoku proteiny, jako je kupříkladu želatina (Scalbert, 1991). Taniny se hojně vyskytují v kůře stromů, dřevě, ovocných luscích, listech a kořenech. Obecně se dělí do dvou širokých skupin na a) proantokyanidiny (kondenzované taniny) a b) gallotaniny a ellagitaniny (hydrolyzovatelné taniny) (Kang a kol., 2011). Kondenzované taniny jsou komplexy oligomerů a polymerů flavonoidních jednotek (tj. flavan-3-olům flavan-3,4-diolů a biflavanů) spojených vazbami uhlík-uhlík. V případě hydrolyzovatelných taninů se jedná o vícenásobné estery gallové kyseliny s glukózou (Buzzini a kol., 2008). Přirozeným výskytem

gallotaninů a ellagitaninů jsou ovocné lusky a hálky rostlin, na rozdíl od proantokyanidinů jsou produkty jejich degradace absorbovány v tenkém střevě zvířat, proto jsou potenciálně toxické pro přežvýkavce (McLeod, 1974).

Taniny inhibují růst široké škály mikroorganismů od bakterií, hub až po kvasinky (Scalbert, 1991). Obecně se uvádí, že antimikrobiální aktivita taninů je vyšší vůči grampozitivním bakteriím nežli proti gramnegativním (Smith a Mackie, 2004). Tabulka č. 6 uvádí vybrané taniny a jejich MIK vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Tabulka č. 6. Minimální inhibiční koncentrace vybraných taninů vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Třída taninů	Taniny Konkrétní zástupci	MIK (µg/ml)	
		G+	G-
Gallotaniny	Taninová kyselina, hexa- <i>O</i> -galloylglukóza, hepta- <i>O</i> -galloylglukóza, 1,2,6-tri- <i>O</i> -galloyl-β-D-glukopyranóza ^{i,ii,iii}	0,16-1000	5-3200
Ellagitaniny	Punikalagin, korilagin, tellimagrandin I, terkatain, chebulagová kyselina, isorugosin A, kastalagin ^{ii,iv,v}	0,25-1000	4-3200
Proanthokyanidiny	Prokyanidin A1, prokyanidin B1, prokyanidin B2, Prokyanidin B3, prokyanidin B4, rhodonidin A, prodelfidin, epikatechin ^{ii,vi,vii}	0,1-100	2-800

MIK: minimální inhibiční koncentrace; G+: grampozitivní bakterie; G-: gramnegativní bakterie. ⁱ(Nirmal a Panichayupakaranant, 2014); ⁱⁱ(Nirmal a Panichayupakaranant, 2015); ⁱⁱⁱ(Dey a kol., 2015); ^{iv}(Shahzad a kol., 2015); ^v(Yuan a kol., 2016); ^{vi}(de Freitas a kol., 2000); ^{vii}(Ultee a kol., 2002).

Na základě hodnot MIK uvedených v Tabulce č. 6 je zřejmé, že taniny mají vyšší antibakteriální účinek vůči grampozitivním bakteriálním druhům, což koresponduje s fakty zmíněnými v podkapitole Alkaloidy - vnější membrána gramnegativních mikroorganismů tvoří silnou bariéru pro penetraci čtených molekul antibiotik. Periplazmatický prostor navíc obsahuje enzymy, které mohou degradovat exogenní molekuly (Duffy a Power, 2001). S ohledem na nízké MIK vybraných taninů, jako je tříslová kyselina, mohou být taniny vhodnými alternativami k antibiotikům proti patogenním bakteriálním druhům.

Dosud známé mechanismy objasňující antibakteriální aktivitu taninů zahrnují inhibici extracelulárních mikrobiálních enzymů, deprivaci substrátů potřebných pro mikrobiální růst, přímé působení na mikrobiální metabolismus prostřednictvím inhibice oxidativní fosforylace, deprivaci kovových iontů nebo tvorbu komplexů s buněčnou membránou bakterií způsobující morfologické změny v buněčné stěně a zvyšování permeability membrány (Liu a kol., 2013).

Gallotaniny vykazují vyšší antibakteriální účinky než ellagitaniny. Tříslová kyselina skládající se z centrální glukózy a 10 galloylových skupin vyniká nejnižší hodnotou MIK vůči řadě bakteriálních patogenů, je proto nejvíce studovanou sloučeninou z řad taninů (Chung a kol., 1993). Ve srovnání s proantokyanidiny vykazují hydrolyzovatelné taniny méně výraznou antimikrobiální aktivitu. Konkrétně hydroxylace na pozicích 5 a 7 na kruhu B hraje velmi významnou roli v antibakteriálním účinku těchto sloučenin (Xiao a kol., 2019).

U taninů, stejně jako u polyfenolů, byly zjištěny inhibiční účinky vůči bakteriím tvořícím biofilm. Kupříkladu tříslová kyselina vykazuje antimikrobiální účinky proti *S. aureus* a *E. coli* (Payne a kol., 2013), přičemž u *S. aureus* bývá antibakteriální účinek tříslové kyseliny spojen

především s produkcí proteinu „imunodominantního stafylokokového antigenu A“. Jedná se o protein, který je označován jako domnělá lytická transglykoláza, která může štěpit β -1,4-glykosidické vazby mezi aminocukry bakteriální buněčné stěny, N-acetylmuramovou kyselinou a N-acetylglukosaminem. Štěpení peptidoglykanové vrstvy může následně vést ke snížení tloušťky biofilmu *S. aureus* (Farha a kol., 2020).

4.1.1.4. Silice

Koncentrované hydrofobní kapaliny, silice, jsou komplexní směsi těkavých sloučenin produkovaných živými organismy, které jsou izolované výhradně fyzikálními prostředky, jako je lisování nebo destilace, z celé rostliny či z části rostliny známého taxonomického původu. Silice patří do různých chemických tříd, jako jsou alkoholy, étery nebo oxidy, aldehydy, ketony, estery, aminy, amidy, fenoly a primárně terpeny (Dhifi a kol., 2016). Jedná se o látky, které jsou velmi dobře známy s ohledem k jejich antiseptickým vlastnostem. V posledních 20 letech bylo provedeno nespočetné množství vědeckých výzkumů, zabývajících se antimikrobiálními účinky těchto látek (Lambert a kol., 2001). V současné době se používání silic k ochraně hospodářských zvířat před infekcemi stává běžnou praxí, především pak na ekologických farmách (Nurdin a kol., 2011).

Mezi faktory určující výslednou antimikrobiální aktivitu silic patří jejich složení, funkční skupiny přítomné v aktivních složkách a jejich synergické interakce (Dorman a Deans, 2000). Antibakteriální účinek silic a jejich složek byl zkoumán v mnoha *in vitro* testech, přičemž výsledky se lišily podle typu silic nebo dle testovaného bakteriálního kmene. K působení silic jsou obecně tolerantnější gramnegativní bakterie oproti grampozitivním bakteriím (Seow a kol., 2014), což může být dáno již zmíněnou složitostí stavby buněčné stěny gramnegativních bakterií, kdy vnější membrána je bohatá na lipopolysacharidy, což omezuje difuzi hydrofobních sloučenin (Hyldgaard a kol., 2012). Oproti tomu grampozitivní bakterie jsou obklopeny silnou peptidoglykanovou stěnou, která není dostatečně hustá, aby odolala malým antimikrobiálním molekulám, což usnadňuje přístup těchto látek k buněčné membráně. Kromě toho, lipofilní konce lipoteichoové kyseliny v buněčné membráně grampozitivních bakterií usnadňují infiltraci hydrofobních sloučenin silic (Cox a kol., 2000). Důležitou vlastností silic je jejich hydrofobnost, která přispívá k narušení struktury membrány a činí je tak propustnějšími (Sikkema a kol., 1994), což může způsobit změny v iontových kanálech (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} nebo Cl^-) a následný únik iontů a dalších buněčných molekul (Cox a kol., 2000). Ačkoli určité množství takových úniků může bakteriální buňka tolerovat bez ztráty životaschopnosti, větší ztráta obsahu buněk nebo molekul a iontů může vést k buněčné smrti (Denyer a Hugo, 1991).

Antimikrobiální aktivita silic je významně ovlivněna jejich strukturou. Silice s vysokým zastoupením -OH skupin, jako je thymol, eugenol, karvakrol a terpineol, patří mezi vysoce reaktivní sloučeniny tvořící vodíkové vazby s aktivními místy cílových bakteriálních enzymů, čímž je inaktivují (Chauhan a Kang, 2014). Takové sloučeniny mají vysokou antimikrobiální aktivitu vůči patogenním bakteriím jako jsou *E. coli* a *Salmonella typhimurium*, jež jsou potenciálními rizikovými faktory střevních infekcí u hospodářských zvířat, zejména drůbeže (Basolé a Juliani, 2012). Dalšími bakteriemi citlivými na působení silic jsou *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *L. monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Lactobacillus sake* a *Helicobacter pylori* (Senatore a kol., 2000).

Kombinace silic mezi sebou, stejně jako kombinace silic s antibiotiky, může zapříčinit synergický či případný aditivní efekt vůči určitým druhům bakterií. Kupříkladu byly popsány

aditivní a synergické účinky kombinace 1,8-cineolu a aromadendrenu proti MRSA, vankomycin-rezistentním enterokokům a *E. faecalis* (Edris, 2007). Navíc Lambert a kol. (2001) uvedl, že kombinace karvakrolu a thymolu potvrdila aditivní antimikrobiální účinky proti *S. aureus* a *P. aeruginosa*. Testován byl mimo jiné i oreganový olej spolu s gentamicinem. Tato kombinace prokázala synergické účinky vůči *S. aureus*, *Bacillus subtilis* a *B. cereus* (Rosato a kol., 2010). Stále však existuje mnoho siličnatých složek, které nebyly doposud testovány pro stanovení jejich potenciálu zvýšit účinnost antibiotik (Langeveld a kol., 2013).

4.1.1.5. Terpenoidy

Terpenoidy patří mezi hlavní složky silic. Jedná se o největší skupinu přírodních sloučenin, které tvoří více než 40 000 jednotlivých látek (Muhlemann a kol., 2014). Většina těchto sloučenin se hojně vyskytuje v květinách, ovoci a zelenině (Paduch a kol., 2007). Názvosloví terpenoidů závisí na počtu izoprenových jednotek a jejich atomů uhlíku v molekule, běžně jsou klasifikovány jako monoterpeny (C10), seskviterpeny (C15), diterpeny (C20), triterpeny (C30), tetraterpeny (C40) a polyterpeny (C>40) (Wang a kol., 2005).

Ve vyšších rostlinách zastávají terpenoidy několik biologických funkcí. Jsou klíčovými složkami membránových struktur, fungují jako fotosyntetické pigmenty a obsahují fytohormony (abscisovou kyselinu a gibbereliny), a terpenoidy známé jako ubichinony se účastní mitochondriálního transportu elektronů (Dudareva a kol., 2013). Rostlinné oleje, které ve svém složení zahrnují terpenoidy, vykazují slibnou baktericidní aktivitu *in vivo* proti grampozitivním i gramnegativním bakteriálním druhům (Singh a Sharma, 2015). Tabulka č. 7 uvádí vybrané terpenoidy a jejich MIK vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Tabulka č. 7. Minimální inhibiční koncentrace vybraných terpenoidů vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Třída terpenoidů	Terpenoidy Konkrétní zástupci	MIK (µg/ml)	
		G+	G-
Monoterpenoidy	Karvakrol, thymol, linalool, citronellol, α-terpineol ⁱ	0,007-32	0,015-55
Seskviterpenoidy	Xanthorrhizol, onopordopicrin ⁱ	0,5-86.2	2,2-6,8
Diterpenoidy	Karnosol, karnosová kyselina, rosmanol, lasiodin, bafoudiosbulbin C, (-)-kopálová kyselina, abietová kyselina ⁱ	0,5-25	3,1-64
Polyterpenoidy	Nimbolid ⁱ	8	-

MIK: minimální inhibiční koncentrace; G+: grampozitivní bakterie; G-: gramnegativní bakterie.
ⁱ(Payne a kol., 2013).

Hodnoty MIK uvedené v Tabulce č. 7 poukazují na to, že terpenoidy patří mezi látky s významnou antibakteriální aktivitou. Nicméně u polyterpenoidů, konkrétně u nimbolidu, byla v případě testování grampozitivních bakterií zaznamenána hodnota MIK 8 µg/ml, což znamená, že některé druhy těchto bakterií mohou být odolné vůči působení určitých terpenoidů. Tato rezistence může být částečně způsobena stavbou buněčné stěny grampozitivních bakterií, jež se vyznačují silnou vrstvou peptidoglykanu, která buňkám dodává tuhost, což ztěžuje průchod antimikrobiálních látek (Lopez-Romero a kol., 2015).

Díky svému lipofilnímu charakteru prostupují terpenoidy snadno buněčnou stěnou a buněčnou membránou. Výsledné narušení integrity a potenciálu membrány, únik buněčného obsahu,

denaturace cytoplasmatických proteinů a inaktivace buněčných enzymů vedou k bakteriální buněčné smrti (Raut a Karuppayil, 2014).

4.1.1.6. Saponiny

Saponiny představují různorodou skupinu organických sloučenin široce distribuovaných v rostlinné říši (Sparg a kol., 2004). Jedná se o heteroglykosidické sloučeniny skládající se ze dvou klíčových částí, hydrofilní sacharidové složky a lipofilního aglykonu, jejichž kombinace přispívá k charakteristické mýdlové/detergentní povaze saponinů (Carelli a kol., 2011). Existují dvě třídy saponinů, a) steroidní saponiny, ve kterých saponin obsahuje charakteristické čtyřkruhové steroidní jádro s typickými furanovými a pyranovými heterocyklickými kruhy a b) triterpenoidní saponiny, které obsahují oproti první skupině nedostatek heterocyklických kruhů (Chaieb, 2010).

Díky své amfifilní povaze vykazují saponiny širokou škálu biologických účinků, od cytotoxických, insekticidních, protizánětlivých až po antivirové a antibakteriální. Pokud jde o antimikrobiální aktivitu, tato skupina fytochemikálií inhibuje růst mikroorganismů, jako jsou bakterie, kvasinky a plísňe. Bylo zjištěno, že saponiny izolované z rostliny *Yucca* vykazují antimikrobiální aktivitu vůči grampozitivním bakteriím, nikoli však proti bakteriím gramnegativním (Lanzotti a kol., 2012). Studie Nabinejad (2013) spolu se studií Guil-Guerrero a kol. (2016), však potvrdily antibakteriální účinky saponinů extrahovaných ze Šalvěje lékařské (*Salvia officinalis*) vůči gramnegativnímu patogenu *E. coli*. Tabulka č. 8 uvádí vybrané saponiny a jejich MIK vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Tabulka č. 8. Minimální inhibiční koncentrace vybraných saponinů vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Třída saponinů	Saponiny	MIK (µg/ml)	
	Konkrétní zástupci	G+	G-
Steroidní saponiny	Progenin II, diosgenin, spirosta-5,25(27)-dien-1β,3β-diol-1-O-α-1-rhamnopyranosyl-(1→2)-β-d-fukopyranosid (frutikosid H) ^{i,ii}	7,8- >256	128- >256
Triterpenoidní saponiny	Oleanolová kyselina, betulinová kyselina acid, moronová kyselina, ursolová kyselina, friedelan-3,11-dion ^{iii,iv,v}	1,52-64	1-100

MIK: minimální inhibiční koncentrace; G+: grampozitivní bakterie; G-: gramnegativní bakterie.

ⁱ(Giannenas a kol., 2013); ⁱⁱ(Seow a kol., 2014); ⁱⁱⁱ(Hyldgaard a kol., 2012); ^{iv}(Cox a kol., 2000); ^v(Denyer a Hugo, 1991).

Mechanismus antibakteriálního působení saponinů nebyl doposud plně objasněn (Saboora a kol., 2019). Obecně bývá antimikrobiální účinek těchto látek slabý (Korchowiec a kol., 2015). Saponiny mohou interagovat s vnější membránou bakterií a zvyšovat tak její propustnost. Existují nejednotné zprávy o aktivitě glykosidických a aglykonových forem saponinů. Bylo prokázáno, že bakteriální enzymy mohou snížit antibakteriální účinek saponinů hydrolýzou cukerných řetězců (Saboora a kol., 2019). Avato a kol. (2006) uvedl, že aglykonová složka saponinů vykazuje antibakteriální aktivitu, oproti tomu sacharidová složka je bez antimikrobiálního účinku. Nicméně Khan a kol. (2012) prokázal, že pro biologické účinky saponinů je sacharidová část těchto látek nezbytná. Triterpenoidní saponiny, konkrétně oleanolová kyselina, má prokázáný antibakteriální účinek vůči *E. coli*. Tato látka může mírně ovlivňovat efluxní pumpy, což může přímo interferovat s životaschopností tohoto bakteriálního

druhu (Martins a kol., 2011). Další mechanismy účinku triterpenoidních saponinů mohou být spojeny s vyvoláním stresové reakce (Grudniak a kol., 2011).

Kromě antimikrobiálního účinku byla u saponinů pozorována také významná antitumorigenní aktivita. Mechanismus účinku zahrnuje tvorbu pórů a ztrátu integrity membrány (Ablat a kol., 2014). Byl navržen model působení triterpenového saponinu z ovesa, avenacinu. První krok zahrnuje inzerci aglykonových fragmentů do membrány a jejich vazbu na steroly. Následující krok zahrnuje interakci cukerných zbytků a tvorbu sterol-saponinových komplexů. Tyto komplexy mohou vést k přeskupení membránových lipidů, tvorbě pórů a v konečném důsledku k lýze buněk (Coleman a kol., 2010).

Mnoho studií se zabývalo také synergickým působením kombinace saponinů a konvenčních antibiotik (Tamokou a kol., 2017; Tagousop a kol., 2018). Kupříkladu u glykosidu oleanolové kyseliny v kombinaci s tetracyklinovým antibiotikem byl pozorován synergický efekt vůči *S. aureus* a *E. coli* (Tagousop a kol., 2018).

4.1.1.7. Organické sloučeniny síry

Cibulová zelenina představuje zásobárnu široké škály prospěšných látek, mezi něž patří sloučeniny obsahující síru (Poojary a kol., 2017). Organické sloučeniny síry jsou definovány jako organické molekuly obsahující jednu nebo více vazeb mezi uhlíkem a sírou. Tyto sloučeniny jsou zvláště významné u rostlin z čeledi Alliaceae a Brassiacaceae, kde se vyskytují v podobě thiosulfínátů a glukosinolátů (Sagdick a Tornuk, 2012).

Česnek obsahuje nepřeberné množství látek s širokým spektrem biologických účinků, významné jsou především thiosulfínáty. Hlavní účinnou látkou česneku (*Allium sativum* L., Amaryllidaceae) je allicin, známý také jako diallylthiosulfínát, charakterizovaný širokou antibakteriální aktivitou vůči gram pozitivním a gram negativním bakteriím, včetně bakteriálních kmenů a plísní odolných vůči antibiotikům (Leontiev a kol., 2018).

Oproti tomu košťálová zelenina se vyznačuje bohatým obsahem glukosinolátů (Song a kol., 2005). Glukosinoláty jsou přítomny v rostlinách s enzymem myrosináza, který tyto látky po narušení tkáně hydrolyzuje na aktivní sloučeniny, jako jsou isothiokyanáty (Brabban a Edwards, 1995), které se vyznačují silnými antibakteriálními účinky vůči gram pozitivním i gram negativním patogenům (Song a kol., 2005).

Organické sloučeniny síry, jako je allicin, benzylisothiokyanát, propyl-propantiosulfínát a ajoen, byly doposud testovány *in vitro* (Shaikh a kol., 2020). Allicin je jedinou sloučeninou z této skupiny, který byla zkoumána i na zvířecích modelech a klinických studiích pro léčbu bakteriálních infekcí (Marchese a kol., 2016; Salehi a kol., 2019). Tabulka č. 9 uvádí vybrané organické sloučeniny síry a jejich MİK vůči gram pozitivním a gram negativním bakteriím.

Tabulka č. 9. Minimální inhibiční koncentrace vybraných organických sloučenin síry vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím.

Organické sloučeniny síry		MIK (µg/ml)	
Třída organických sloučenin síry	Konkrétní zástupci	G+	G-
Thiosulfináty	Ajoen, Z-ajoen, allicin, propyl-propan thiosulfinát ^{i,ii,iii}	4-20	0,5- >500
Glukosinoláty	Benzyl-isothiokyanát, allyl-isothiokyanát ^{iv}	4-40	10-40

MIK: minimální inhibiční koncentrace; G+: grampozitivní bakterie; G-: gramnegativní bakterie.
ⁱ(Lanzotti, 2012); ⁱⁱ(Nabinejad, 2013); ⁱⁱⁱ(Guil-Guerrero a kol., 2016); ^{iv}(Qin a kol., 2012).

Mechanismus účinku thiosulfinátů je primárně založen na jejich chemické struktuře, kdy thiosulfinátová skupina [-S(O)-S-] obecně reaguje s thiolovou skupinou [-SH] buněčných proteinů za vzniku smíšených disulfidů. Sulfhydrylové sloučeniny, jako je kupříkladu cystein, však mohou antimikrobiální aktivitu thiosulfonátů narušit (Fujisawa a kol., 2009). Slibným zástupcem thiosulfinátu je allicin, jehož antibakteriální mechanismus spočívá v inhibici sulfhydryl-dependentních enzymů, včetně alkoholdehydrogenázy, thioredoxinreduktázy a RNA polymerázy (Lanzotti a kol., 2014). Kromě toho allicin částečně inhibuje také syntézu DNA a proteinů. Okamžitý účinek allicinu na RNA je rovněž znám (Feldberg a kol., 1988). Oproti tomu mechanismus antibakteriálního účinku glukosinolátů spočívá v inhibici aktivity thiolových skupin v bakteriálních enzymech nebo v inhibici transportu elektronů a syntézy ATP (Tsao a kol., 2002).

Kombinace organických sloučenin síry s konvenčními antibiotiky může výsledný antimikrobiální účinek posílit. Kupříkladu kombinace allicinu a oxacillinu vykazuje synergický účinek proti *S. aureus* a *P. aeruginosa* (Choo a kol., 2020). Stejně tak isothiokyanáty, konkrétně 2-(4-hydroxyfenyl)ethylisothiokyanát, spolu s aminoglykosidy potvrdily synergický efekt vůči *S. aureus* a *E. coli* (Tajima a kol., 2001). Výsledný kombinační efekt však může být významně ovlivněn použitými koncentracemi účinných látek (Tajima a kol., 2003).

4.2. Rostliny s antibakteriálním účinkem a s hojícími vlastnostmi používané v chovech hospodářských zvířat

Fytochemikálie jsou používány u mnoha druhů hospodářských zvířat, jako jsou ovce, skot, prasata, drůbež a králíci. Uplatnění nacházejí v případě dermatologických komplikací, gastrointestinálních poruch nebo postnatálních chorob (Hamadani a kol., 2018). Sekundární metabolity rostlin, které jsou určeny k použití pro komerční účely, však musí projít testováním biologické aktivity a bezpečnosti. Experimenty *in vivo* jsou drahé a eticky složité, proto se velká většina studií věnuje primárně *in vitro* testování výše zmíněných parametrů (McGaw a Ellof, 2008). Tabulka č. 10 obsahuje seznam rostlin používaných k léčbě bakteriálních kožních onemocnění hospodářských zvířat, včetně hojení ran.

Tabulka č. 10. Seznam rostlin používaných k léčbě bakteriálních kožních onemocnění hospodářských zvířat, včetně hojení ran.

Čeleď	Botanický název	Léčba	Část rostliny
Altingiaceae	<i>Liquidambar orientalis</i> ⁱ	Bovinní mastitida	Listy
Apiaceae	<i>Eryngium planum</i> , <i>Conium maculatum</i> , <i>Sanicula europaea</i> ^{ii,iii}	Bovinní mastitida, hojení ran	Bylina
Arecaceae	<i>Areca catechu</i> ^{iv}	Bovinní mastitida	Semena
Asphodelaceae	<i>Aloe species</i> ^v	Bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Listy
Asparagaceae	<i>Achyranthes aspera</i> , <i>Drimia maritima</i> ^{vi}	Bovinní mastitida, ostatní bakteriální onemocnění kůže	Listy
Asteraceae	<i>Achillea millefolium</i> , <i>Arnica montana</i> , <i>Artemisia nilagirica</i> , <i>Calendula officinalis</i> , <i>Eclipta prostrata</i> , <i>Eupatorium triplinerve</i> , <i>Blumea lacera</i> , <i>Cyanthillium cinereum</i> , <i>Haplocarpha scaposa</i> , <i>Helianthus annuus</i> , <i>Matricaria recutita</i> , <i>Mikania scandens</i> , <i>Saussurea costus</i> , <i>Solidago virgaurea</i> , <i>Stevia rebaudiana</i> , <i>Tagetes erecta</i> , <i>T. patula</i> , <i>Tridax procumbens</i> , <i>Vernonia species</i> , <i>Wedelia chinensis</i> ^{ii,vi,vii,viii,ix,x}	Bovinní mastitida, hojení ran	Kořeny, květy, listy
Boraginaceae	<i>Bourreria orbicularis</i> , <i>Heliotropium indicum</i> , <i>Symphitum officinale</i> ⁱⁱ	Hojení ran	Kořeny, kůra, listy
Bignoniaceae	<i>Spathodea campanulate</i> ^x	Bovinní mastitida	Listy
Capparaceae	<i>Capparis zeylanica</i> ^{vii}	Hojení ran	Listy
Clusiaceae	<i>Garcinia mangostana</i> ^{iv}	Bovinní mastitida	Perikarp
Cucurbitaceae	<i>Coccinia grandis</i> ^{vii,xi}	Bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Kořeny, listy, plody
Dilleniaceae	<i>Dillenia indica</i> ^{vii,xii}	Bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Plody
Ebenaceae	<i>Diospyros malabarica</i> ^{vii}	Hojení ran	Listy
Euphorbiaceae	<i>Acalypha indica</i> , <i>Euphorbia hirta</i> , <i>Croton bonplandianum</i> , <i>C. macrostachyus</i> , <i>Jatropha zeyheri</i> , <i>Ricinus communis</i> ^{ii,vi,vii,viii,ix,x}	Hojení ran	Kořeny, listy
Fabaceae	<i>Acacia nilotica</i> , <i>Aeschynomene indica</i> , <i>Butanea monosperma</i> , <i>Calpurnia aurea</i> , <i>Cullen corylifolium</i> , <i>Crocoshia aurea</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> ,	Bovinní mastitida, ostatní bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Květy, listy

	<i>Pterocarpus marsupium, Rhynchosia capitata, Saraca indica, Senna alata, S. sophora, S. alexandria, Schotia latifolia, Vigna unguiculata</i> ⁱⁱ		
Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum, H. revolutum</i> ^x	Hojení ran	Květy, kořeny
Chenopodiaceae	<i>Chenopodium bonus-henricus</i> ^{vii}	Hojení ran	Listy
Lamiaceae	<i>Anisomeles indica, Leucas aspera, Lavandula angustifolia, Mentha, arvensis, Minthostachys verticillata, Ocimum sanctum, Ocimum tenuiflorum, Origanum vulgare, Plectranthus amboinicus, P. ambiguous, Tectona grandis, Thymus vulgaris, Vitex negundo</i> ^{iv}	Bovinní mastitida, ostatní bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Květy, listy
Lauraceae	<i>Litsea glutinosa</i> ^{vii,xi}	Hojení ran	Kůra, listy
Malvaceae	<i>Gossypium herbaceum, Malva neglecta, M. sylvestris, Sida cordifolia</i> ^{vii,xii}	Bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Byliny, listy
Menispermaceae	<i>Tinospora sinensis</i> ^{vii}	Hojení ran	Stonek
Molluginaceae	<i>Glinus lotoides</i> ^{ii,vi,vii,x}	Hojení ran	Latex, listy
Moraceae	<i>Ficus benghalensis, F. caria, F. racemosa, F. thonningi, Morus nigra</i> ⁱⁱⁱ	Bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Kořeny, latex, listy
Myrtaceae	<i>Eucalyptus globulus, Syzygium cumini</i> ^x	Bakteriální onemocnění kůže	Listy
Papaveraceae	<i>Fumaria indica, Papaver somniferum, Chelidonium majus</i> ^{vii}	Bovinní mastitida, hojení ran	Listy
Pandaceae	<i>Pandanus foetidus</i> ^{iv}	Hojení ran	Listy
Pinaceae	<i>Cedrus deodora, Picea abies</i> ^{vii,xi}	Bovinní mastitida, ostatní bakteriální onemocnění kůže	Kůra
Poaceae	<i>Bambusa bambos, Cynodon dactylon</i> ^{vii,xii}	Bovinní mastitida, hojení ran	Listy, prýt
Polygonaceae	<i>Rumex obtusifolius</i> ^{vii}	Bakteriální onemocnění kůže	Kořeny, listy
Rhamnaceae	<i>Ziziphus mucronata, Z. spina-christi</i> ^{ii,vi,vii,viii,ix}	Bovinní mastitida	Kořeny, listy
Rubiaceae	<i>Morinda citrifolia</i> ⁱⁱ	Bovinní mastitida	Listy
Solanaceae	<i>Atropa belladonna, Datura metel, Nicotiana tabacum, Solanum hastifolium, S. americanum, S. sodeum, S. virginianum, Withania somnifera</i> ^{vii}	Bovinní mastitida, ostatní bakteriální onemocnění kůže, hojení ran	Kořeny, listy
Symplocaceae	<i>Symplocos racemosa</i> ^{iv}	Bakteriální onemocnění kůže	Kůra
Vitaceae	<i>Cissus quadrangularis</i> ^{vii,xi}	Bakteriální onemocnění kůže	Nadzemní část

ⁱ(Ökmen a kol., 2017); ⁱⁱ(Disler a kol., 2013); ⁱⁱⁱ(Bartha a kol., 2015); ^{iv}(Chusri a kol., 2017); ^v(Bruschi a kol., 2017), ^{vi}(Kalayou a kol., 2012); ^{vii}(Pattanayak a kol., 2012); ^{viii}(Mishra, 2013); ^{ix}(Parthiban a kol., 2015); ^x(Mubarack a kol., 2011); ^{xi}(Tamilselvan a kol., 2011); ^{xii}(Migliato a kol., 2011).

5. Závěr

S ohledem na zvyšující se prevalenci antimikrobiální rezistence bakterií způsobujících kožní onemocnění u hospodářských zvířat je žádoucí omezit používání antibakteriálních látek v chovech hospodářských zvířat na nejnižší přijatelnou úroveň. Tento literární přehled dokazuje, že rostliny mohou být slibnými zdroji účinných a levných antibakteriálních sloučenin. Navíc kombinovaná terapie vybraných fytochemikálií s antibiotiky může zlepšit jejich farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Fytochemikálie tak mohou najít uplatnění v boji s bakteriální rezistencí.

Poděkování

Práce byla financována Ministerstvem zemědělství České republiky č. MZeRO0718.

6. Seznam literatury

Ablat A, Mohamad J, Awang K, Shilpi JA, Arya A. 2014. Evaluation of antidiabetic and antioxidant properties of *Brucea javanica* seed. *The Scientific World Journal* **1**.

Abrahamian FM, Goldstein EJ. 2011. Microbiology of animal bite wound infections. *Clinical Microbiology Reviews* **24**: 231–246.

Acton D, Plat-Sinnige MJT, van Wamel W, de Groot N, van Belkum A. 2009. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **28(2)**: 115–127.

Apley MD, Coetzee JF. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th ed.; Wiley-Blackwell: Hoboken, NJ, USA, 2013; pp. 495–518.

Assob JC, Kamga HL, Nsagha DS, Njunda AL, Nde PF, Asongalem EA, Njouendou AJ, Sandjon B, Penlap VB. 2011. Antimicrobial and toxicological activities of five medicinal plant species from Cameroon Traditional Medicine. *BMC Complementary Alternative Medicine* **11**: 1–11.

Avato P, Bucci R, Tava A, Vitali C, Rosato A, Bialy Z, Jurzysta M. 2006. Antimicrobial activity of saponins from *Medicago* sp.: Structure-activity relationship. *Phytotherapy Research* **20**: 454–457.

Azimi G, Hakakian A, Ghanadian M, Joumaa A, Alamian S. 2018. Bioassay-directed isolation of quaternary benzylisoquinolines from *Berberis integerrima* with bactericidal activity against *Brucella abortus*. *Research in Pharmaceutical Sciences* **13**.

Babu KS, Babu TH, Srinivas PV, Sastry BS, Kishore KH, Murty USN, Rao JM. 2005. Synthesis and *in vitro* study of novel 7-O-acyl derivatives of Oroxylin A as antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **15**: 3953–3956.

Barbosa F, Pinto E, Kijjoa A, Pinto MM, Sousa E. 2020. Targeting antimicrobial drug resistance with marine natural products. *International Journal of Antimicrobial Agents* **56**.

Barkema HW, Schukken YH, Zadoks RN. 2006. Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of Dairy Science* **89(6)**: 1877–1895.

- Bartha SG, Quave CL, Balogh L, Papp N. 2015. Ethnoveterinary practices of Covasna County, Transylvania, Romania. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* **11**.
- Bassolé IHN, Juliani HR. 2012. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules* **17**: 3989–4006.
- Belden LK, Harris RN. 2007. Infectious diseases in wildlife: The community ecology context. *Frontiers Ecology and the Environment* **5**: 533–539.
- Bhattacharjee I, Chatterjee SK, Chandra G. 2010. Isolation and identification of antibacterial components in seed extracts of *Argemone mexicana* L. (Papaveraceae). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* **3**: 547–551.
- Biswas S, Raoult D, Rolain JM. 2008. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **32**: 207–220.
- Brabban A, Edwards C. 1995. The effects of glucosinolates and their hydrolysis products on microbial growth. *Journal of Applied Bacteriology* **79**: 171–177.
- Bruschi P, Urso V, Solazzo D, Tonini M, Signorini MA. 2017. Traditional knowledge on ethnoveterinary and fodder plants in South Angola: An ethnobotanic field survey in Mopane woodlands in Bibala, Namibe province. *Journal of Agriculture and Environment for International Development* **111**: 105–121.
- Bush L, Fannin F. 2009. Alkaloids. In *Tall Fescue for the Twenty-first Century*, 3rd ed.; Fribourg, H.A., Hannaway, D.B., West, C.P., Eds.; Agronomy Monographs: Madison, WI, USA, 2009; Volume 53, pp. 229–249.
- Buzzini P, Arapitsas P, Goretti M, Branda E, Turchetti B, Pinelli P, Romani A. 2008. Antimicrobial and antiviral activity of hydrolysable tannins. *Mini-Rev. Journal of Medicinal Chemistry* **8**.
- Calvinho L, Tirante L. 2005. Prevalencia de Microorganismos Patógenos de Mastitis Bovina y Evolución del Estado de Salud de la Glándula Mamaria en Argentina en los Últimos 25 Años. *FAVE Sección Ciencias Agrarias Veterinarias* **4**.
- Carelli M, Biazzi E, Panara F, Tava A, Scaramelli L, Porceddu A, Graham N, Odoardi M, Piano E, Arcioni S, May S, Scotti C, Calderini O. 2011. *Medicago truncatula* CYP716A12 is a multifunctional oxidase involved in the biosynthesis of hemolytic saponins. *Plant Cell* **23**: 3070–3081.
- Clark D. 2013. The changing nature of farm systems research. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, New Zealand, Hamilton.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement; CLSI: Wayne, PA, USA, 2015; pp. 1–240.
- Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, Dorschner RA, Lai Y, MacLeod DT, Torpey JW, Otto M, Nizet V, Kim JE, Gallo RL. 2010. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *Journal of Investigative Dermatology* **130**: 192–200.
- Coleman JJ, Okoli I, Tegos GP, Holson EB, Wagner FF, Hamblin MR, Mylonakis E. 2010. Characterization of plant-derived saponin natural products against *Candida albicans*. *ACS Chemical Biology* **5**: 321–332.

- Cooper JE. 1973. *Veterinary Aspects of Captive Birds of Prey*; Standfast Press: London, UK, 1973; pp. 1–256.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. 1999. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* **284**: 1318–1322.
- Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. 2003. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *The Journal of Clinical Investigation* **112**(10): 1466-1477.
- Cox S, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warmington JR, Wyllie SG. 2000. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of Applied Microbiology* **88**: 170–175.
- Cuny C, Friedrich A, Kozytska S, Layer F, Nübel U, Ohlsen K, Strommenger B, Walther B, Wieler L, Witte W. 2010. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *International Journal of Medical Microbiology* **300**(2-3): 109-117.
- Cuny C, Wieler LH, Witte W. 2015. Livestock-associated MRSA: The impact on humans. *Antibiotics* **4**: 521–543.
- Cushnie TT, Cushnie B, Lamb AJ. 2014. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents* **44**: 377–386.
- Cushnie TT, Lamb AJ. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents* **26**: 343–356.
- D’Costa M, Johani K, Melo DS, Lopes LKO, Lopes Lima LKO, Tipple AFV, Vickery K. 2019. Biofilm contamination of high- touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Letters in Applied Microbiology* **68**: 269-276.
- D’Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. 2006. Sampling the antibiotic resistome. *Science* **311**: 374–377.
- Dadgostar P. 2019. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infection and Drug Resistance* **12**: 3903.
- Daglia M. 2012. Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology* **23**: 174–181.
- Dat AD, Poon F, Pham KB, Doust J. 2012. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**.
- Davies PL, Leigh JA, Bradley AJ, Archer SC, Emes RD, Green MJ. 2016. Molecular Epidemiology of *Streptococcus uberis* clinical mastitis in dairy herds: Strain heterogeneity and transmission. *Journal of Clinical Microbiology* **54**: 68–74.
- de Freitas VA, Glories Y, Monique A. 2000. Developmental changes of procyanidins in grapes of red *Vitis vinifera* varieties and their composition in respective wines. *American Journal of Enology and Viticulture* **51**: 397–403.
- Denyer S, Hugo W. 1991. Biocide-induced damage to the bacterial cytoplasmic membrane. In *Mechanism of Action of Chemical Biocides*; Deyner, S.P., Hugo, W., Eds.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, UK, 1991; Volume 27, pp. 171–187.
- Dey A, Nooruddin M. 1993. Economic impact of leather defects in Bangladesh. *International Journal of Training and Development* **6**: 27–38.

- Dey D, Ray R, Hazra B. 2015. Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and Beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmaceutical Biology* **53**: 1474–1480.
- Dhifi W, Bellili S, Jazi S, Bahloul N, Mnif W. 2016. Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. *Medicines* **3**.
- Ding T, Gu L, Liu X. 2011. Influence of steam pressure on chemical changes of heat-treated mongolian pine wood. *BioResources* **6**: 1880–1889.
- Disler M, Schmid K, Ivemeyer S, Hamburger M, Walkenhorst M. 2013. Traditional homemade herbal remedies used by farmers of northern Switzerland to treat skin alterations and wounds in livestock. *Planta Medica* **79**.
- Dorman HD, Deans, SG. 2000. Antimicrobial agents from plants: Antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology* **88**, 308–316.
- Dortet L, Anguel N, Fortineau N, Richard Ch, Nordmann P. 2013. In vivo acquired daptomycin resistance during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *International Journal of Infectious Diseases* **17**: 1076–1077.
- Dudareva N, Klempien A, Muhlemann JK, Kaplan I. 2013. Biosynthesis, function and metabolic engineering of plant volatile organic compounds. *New Phytologist Foundation* **198**: 16–32.
- Duffy CF, Power RF. 2001. Antioxidant and antimicrobial properties of some Chinese plant extracts. *International Journal of Antimicrobial Agents* **17**: 527–529.
- Dweba CC, Zishiri OT, El Zowalaty ME. 2018. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: livestock-associated, antimicrobial, and heavy metal resistance. *Infection and Drug Resistance* **11**: 2497.
- Edris AE. 2007. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: A review. *Phytotherapy Research* **21**: 308–323.
- El Behiry A, Schlenker G, Szabo I, Roesler U. 2012. In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from cows with subclinical mastitis to different antimicrobial agents. *Journal of Veterinary Science* **13(2)**: 153-161.
- Erskine R, Cullor J, Schaellibaum M, Yancey B, Zeconi A. 2004. Bovine mastitis pathogens and trends in resistance to antibacterial drugs. In National Mastitis Council Research Committee Report, Proceedings of the Annual Meeting, Charlotte, NC, USA, 1 January 2004; NMC Research Committee: New Prague, MN, USA, 2004.
- ESVAC. 2020. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2020. Pages 1-104 in ESVAC Reports. Veterinary Medicines Division.
- EU. 2003. Nařízení č. 1831/2003/CE o doplňkových látkách používaných ve výživě zvířat. Pages 29-43 in Úřední věstník Evropské unie L268. Evropská unie.
- FAO. 2007. Report of a Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials: Rome, 26-30 November 2007. Food and Agriculture Organization, Rome.
- Farha AK, Yang Q-Q, Kim G, Zhang D, Mavumengwana V, Habimana O, Li H-B, Corke H, Gan R-Y. 2020. Inhibition of multidrug-resistant foodborne *Staphylococcus aureus* biofilms by a natural terpenoid (+)-nootkatone and related molecular mechanism. *Food Control* **112**.

- Feldberg R, Chang S, Kotik A, Nadler M, Neuwirth Z, Sundstrom D, Thompson N. 1988. In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **32**: 1763–1768.
- Fluit AC. 2012. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection* **18(8)**, 735-744.
- Foster AP. 2012. Staphylococcal skin disease in livestock. *Veterinary Dermatology* **23**: 342–351.
- Foster T. 1996. *Staphylococcus*. Medical Microbiology. 4th edition.
- Fujisawa H, Watanabe K, Suma K, Origuchi K, Matsufuji H, Seki T, Ariga T. 2009. Antibacterial potential of garlic-derived allicin and its cancellation by sulfhydryl compounds. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **73**: 1948–1955.
- Garcia-Alvarez L, Dawson S, Cookson B, Hawkey P. 2012. Working across the veterinary and human health sectors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **67**: 37-49.
- Giannenas I, Bonos E, Christaki E, Florou-Paneri PC. 2013. Essential oils and their applications in animal nutrition. *Medicinal and Aromatic Plants Research Journals* **2**: 1–12.
- Gill SR, Fouts DE, Archer GL, Mongodin EF, Deboy RT, Ravel J, Paulsen IT, Kolonay JF, Brinkac L, Beanan M, Dodson RJ, Daugherty SC, Madupu R, Angiuoli SV, Durkin AS et al. 2005. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain. *Journal of Bacteriology* **187(7)**: 2426-2438.
- Ginn P, Mansell L, Rakich P. 2007. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 5th ed.; Elsevier: Oxford, UK, 2007; pp. 553–781.
- Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. 2011. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *International Journal of Medical Microbiology* **301**: 630–634.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. 2009. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* **324**: 1190–1192.
- Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Wolfsberg TG, Turner ML, Segre JA. 2008. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Research* **18**: 1043–1050.
- Grice EA, Segre JA. 2011. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* **9**: 244–253.
- Grudniak AM, Kurek A, Szarlak J, Woslak K. 2011. Oleanolic and ursolic acids influence affect the expression of the cysteine regulon and the stress response in *Escherichia coli*. *Current Microbiology* **62**: 1331–1336.
- Guardabassi L. 2013. Sixty years of antimicrobial use in animals: what is next? *Veterinary Record* **173(24)**: 599-603.
- Guil-Guerrero J, Ramos L, Moreno C, Zúñiga-Paredes JC, Carlosama-Yepez M, Ruales P. 2016. Antimicrobial activity of plant-food by-products: A review focusing on the tropics. *Livestock Science* **189**: 32–49.
- Haaber J, Penadés JR, Ingmer H. 2017. Transfer of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology* **25**: 893–905.

- Hahn NI. 1998. Are phytoestrogens nature's cure for what ails us? A look at the research. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **98**: 974–976.
- Hamadani A, Ganai NA, Shanaz S, Khan N, Bukhari SS, Iqbal Z, Ayaz A. 2018. Usage of phytochemicals in veterinary practice. *Journal of Entomology and Zoology Studies* **6**: 1997–2000.
- Hamoud R, Reichling J, Wink M. 2015. Synergistic antibacterial activity of the combination of the alkaloid Aanguinarine with EDTA and the antibiotic streptomycin against multidrug resistant bacteria. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **67**: 264–273.
- Harborne JB. 1986. Flavonoid patterns and phytogeography: the genus *Rhododendron* section *Vireya*. *Phytochemistry* **25(7)**: 1641-1643.
- Hartman-Adams H, Banvard Ch, Juckett G. 2014. Impetigo: diagnosis and treatment. *American Academy of Family Physicians* **90**: 229-235.
- Hoffmann AR, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Stephenson ChE, Mansell J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. 2014. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS ONE* **9**.
- Hogeveen H, Steeneveld W, Wolf CA. 2019. Production diseases reduce the efficiency of dairy production: A review of the results, methods, and approaches regarding the economics of mastitis. *Annual Review of Resource Economics* **11**: 289-312.
- Houdkova M, Rondevaldova J, Dosekocil I, Kokoska L. 2017. Evaluation of antibacterial potential and toxicity of plant volatile compounds using new broth microdilution volatilization method and modified MTT assay. *Fitoterapia* **118**: 56–62.
- Hu Z-Q, Zhao WH, Asano N, Yoda Y, Hara Y, Shimamura T. 2002. Epigallocatechin gallate synergistically enhances the activity of carbapenems against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**: 558–560.
- Hyldgaard M, Mygind T, Meyer RL. 2012. Essential oils in food preservation: Mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *Frontiers in Microbiology* **3**.
- Chaieb I. 2010. Saponins as insecticides: A review. *Tunisian Journal of Plant Protection Journal of Plant Protection Research* **5**: 39–50.
- Chambers HF, DeLeo FR. 2009. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology* **7**: 629–641.
- Chancey ST, Zähler D, Stephens DS. 2012. Acquired inducible antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria. *Future Microbiology* **7**: 959-978.
- Chang Q, Wang W, Regev-Yochay G, Lipsitch M, Hanage WP. 2015. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evolutionary Applications* **8(3)**: 240-247.
- Chauhan AK, Kang SC. 2014. Thymol disrupts the membrane integrity of *Salmonella* ser. *typhimurium* *in vitro* and recovers infected macrophages from oxidative stress in an *ex vivo* model. *Research in Microbiology* **165**: 559–565.
- Choo S, Chin VK, Wong EH, Madhavan P, Tay ST, Yong PVCh, Chong PP. 2020. Review: Antimicrobial properties of allicin used alone or in combination with other medications. *Folia Microbiology* **65**: 451–465.
- Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. 2011. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's

guide to community MRSA-its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **52(1)**: 99-114.

Chung KT, Lu Z, Chou MW. 1993. Growth inhibition of selected food-borne bacteria by tannic acid, propyl gallate and related compounds. *Letters in Applied Microbiology* **17**: 29–32.

Chusri S, Tongrod S, Saising J, Mordmuang A, Limsuwan S, Sanpinit S, Voravuthikunchai SP. 2017. Antibacterial and anti-biofilm effects of polyherbal formula and its constituents against coagulase-negative -positive staphylococci isolated from bovine mastitis. *Journal of Applied Animal Research* **45**: 364–372.

Iwasa K, Nishiyama Y, Ichimaru M, Moriyasu M, Kim HS, Wataya Y, Yamori T, Takashi T, Lee DU. 1999. Structure-activity relationships of quaternary protoberberine alkaloids having an antimalarial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **34**: 1077–1083.

Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, Agata T, Mizunoe Y. 2010. *Staphylococcus epidermidis* esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* **465**: 346-349.

Ji X, Yang M, Or KH, Yim WS, Zuo Z. 2019. Tissue accumulations of toxic Aconitum alkaloids after short-term and long-term oral administrations of clinically used radix *Aconiti lateralis* preparations in rats. *Toxins* **11**: 353.

Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. 2011. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Critical Care Medicine* **39(8)**: 1859-1865.

Kalayou S, Haileselassie M, Gebre-egziabher G, Tiku'e T, Sahle S, Taddele GH, Ghezu M. 2012. *In-vitro* antimicrobial activity screening of some ethnoveterinary medicinal plants traditionally used against mastitis, wound and gastrointestinal tract complication in Tigray Region, Ethiopia. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **2**: 516–522.

Kamboh A, Arain MA, Mughal MJ, Zaman A, Arain ZM, Soomro AH. 2015. Flavonoids: Health promoting phytochemicals for animal production-a review. *Journal of Animal Health and Production* **3**: 6–13.

Kang NJ, Shin SH, Lee HJ, Lee KW. 2011. Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis. *Pharmacology & Therapy* **130**: 310–324.

Khan AA, Naqvi TS, Naqvi MS. 2012. Identification of phytochemicals as novel biodynamic agents: An updated overview. *Asian Journal of Experimental Biological Sciences* **3**: 459–467.

Kim MG, Lee SE, Yang JY, Lee HS. 2014. Antimicrobial potentials of active component Isolated from *Citrullus colocynthis* fruits and structure-activity relationships of its analogues against foodborne bacteria. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **94**: 2529–2533.

Kong EF, Johnson JK, Jabra-Rizk MA. 2016. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an enemy amidst us. *PLoS Pathogens* **12(10)**: 5837.

Korchowiec B, Gorczyca M, Wojszko K, Janikowska M, Henry M, Rogalska E. 2015. Impact of two different saponins on the organization of model lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Biomembranes* **1848**: 1963–1973.

Kostic DA, Mitic SS, Mitić M, Zarubica AR, Velickovic JM, Dordevic AS, Randelovic SS. 2010. Phenolic contents, antioxidant and antimicrobial activity of *Papaver rhoeas* L. extracts from Southeast Serbia. *Journal of Medicinal Plants Research* **4**: 1727–1732.

- Lambert R, Skandamis PN, Coote PJ, Nychas GJ. 2001. A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *Journal of Applied Microbiology* **91**: 453–462.
- Langeveld WT, Veldhuizen EJA, Burt SA. 2014. Synergy between essential oil components and antibiotics: A review. *Critical Reviews in Microbiology* **40**: 76–94.
- Lanzotti V. 2012. Bioactive polar natural compounds from garlic and onions. *Phytochemistry Reviews* **11**: 179–196.
- Lanzotti V, Scala F, Bonanomi G. 2014. Compounds from *Allium* species with cytotoxic and antimicrobial activity. *Phytochemistry Reviews* **13**, 769–791.
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. 1994. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair and Regeneration* **2(3)**: 165-170.
- Lemieux-Labonté V, Tromas N, Shapiro BJ, Lapointe F-J. 2016. Environment and host species shape the skin microbiome of captive neotropical bats. *Peer J* **4**.
- Leontiev R, Hohaus N, Gruhlke MCH, Slusarenko AJ. 2018. A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin. *Scientific Reports* **8**: 1–19.
- Limoli DH, Jones ChJ, Wozniak DJ. 2015. Bacterial extracellular polysaccharides in biofilm formation and function. *Microbial Biofilms* 223-247.
- Lin R-D, Chin Y-P, Hou W-Ch, Lee M-H. 2008. The effects of antibiotics combined with natural polyphenols against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Planta Medica* **74**: 840–846.
- Liu XL, Hao YQ, Jin L, Xu ZJ, McAllister TA, Wang Y. 2013. Anti-*Escherichia coli* O157:H7 properties of purple prairie clover and sainfoin condensed tannins. *Molecules*: **18(2)**, 2183-2199.
- Lopez-Romero JC, Gonzáles-Ríos H, Borges A, Simões M. 2015. Antibacterial effects and mode of action of selected essential oils components against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Lowy, F.D. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. *The New England Journal of Medicine* **339**: 520–532.
- Mahady GB. 2005. Medicinal plants for the prevention and treatment of bacterial infections. *Current Pharmaceutical Design* **11**: 2405–2427.
- Manner S, Skogman M, Goeres D, Vuorela P, Fallarero A. 2013. Systematic exploration of natural and synthetic flavonoids for the inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilms. *International Journal of Molecular Sciences* **14**: 19434–19451.
- Marchese A, Barbieri R, Sanches-Silva A, Daglia M. 2016. Antifungal and antibacterial activities of allicin: A review. *Trends in Food Science & Technology* **52**.
- Martins A, Andrea V, Viveiros M, Molnar J, Hohmann J, Amaral L. 2011. Antibacterial properties of compounds isolated from *Carpobrotus edulis*. *International Journal of Antimicrobial Agents* **37**: 438–444.
- Maver T, Kurečić M, Smrke DM, Kleinschek KS, Maver U. 2018. *Herbal Medicine*; IntechOpen: London, UK, 2018; pp. 121–150.
- McGaw LJ, Eloff JN. 2008. Ethnoveterinary use of southern African plants and scientific evaluation of their medicinal properties. *Journal of Ethnopharmacology* **119**: 559–574.

- McLeod M. 1974. Plant tannins-their role in forage quality. *Nutrition Abstracts and Reviews* **44**: 803–815.
- Meyle E, Stroh P, Günther F, Hoppy-Tichy T, Wagner Ch, Hänsch GM. 2010. Destruction of bacterial biofilms by polymorphonuclear neutrophils: Relative contribution of phagocytosis, DNA release, and degranulation. *The International Journal of Artificial Organs* **33**: 608–620.
- Migliato KF, Chiosini MA, Mendonca FA, Esquisatto MA, Salgado HR, Santos GM. 2011. Effect of glycolic extract of *Dillenia indica* L. combined with microcurrent stimulation on experimental lesions in Wistar Rats. *Wounds: A Compend. Clinical Research in Practice* **23**: 111–120.
- Mishra D. 2013. Cattle wounds and ethnoveterinary medicine: A study in Polasara block, Ganjam district, Orissa, India. *Indian Journal of Traditional Knowledge* **12**: 62–65.
- Mithöfer A, Boland W. 2012. Plant defense against herbivores: Chemical aspects. *Annual Review of Plant Biology* **63**: 431–450.
- Montagna W, Parakkal PF. *The Structure and Function of Skin*, 3rd ed.; Elsevier: London, UK, 1974; Volume 3, pp. 1–17.
- Mubarack HM, Doss A, Dhanabalan R, Venkataswamy R. 2011. Activity of some selected medicinal plant extracts against bovine mastitis pathogens. *Journal of Animal and Veterinary Advances* **10**: 738–741.
- Muhlemann JK, Klempien A, Dudareva N. 2014. Floral volatiles: From biosynthesis to function. *Plant Cell & Environment* **37**: 1936–1949.
- Nabinejad A. 2013. Antibacterial effects of *Saponaria officinalis* extracts against avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *African Journal of Agricultural Research* **8**: 2068–2071.
- Nirmal NP, Panichayupakaranant P. 2015. Antioxidant, antibacterial, and antiinflammatory activities of standardized Brazilin-rich *Caesalpinia sappan* extract. *Pharmaceutical Biology* **53**: 1339–1343.
- Nirmal NP, Panichayupakaranant P. 2014. Anti-Propionibacterium acnes assay-guided purification of Brazilin and preparation of Brazilin rich extract from *Caesalpinia sappan* heartwood. *Pharmaceutical Biology* **52**: 1204–1207.
- Nurdin E, Amelia T, Makin M. 2011. The effects of herbs on milk yield and milk quality of mastitis dairy cow. *Journal of the Indonesian Tropical Animal Agriculture* **36**: 104–108.
- Ökmen G, Cantekin Z, Alam MI, Türkcan O, Ergün Y. 2017. Antibacterial and antioxidant activities of *Liquidambar orientalis* Mill. various extracts against bacterial pathogens causing mastitis. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* **5**: 883.
- Osório LG, Xavier MO, Ladeira SRL, Filho RPS, Faria RO, Vargas GDA, Cabana AL, Mello JRB, Meireles MCA. 2013. Study of bacteria isolated from the foot pad of *Spheniscus magellanicus* with and without bumblefoot. *Veterinary Medicine* **65**.
- Paduch R, Kandefer-Szerszeń M, Trytek M, Fiedurek J. 2007. Terpenes: Substances useful in human healthcare. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis* **55**: 315–327.
- Pal C, Maciá MD, Oliver A, Schachar I, Buckling A. 2007. Coevolution with viruses drives the evolution of bacterial mutation rates. *Nature* **450(7172)**: 1079–1081.

- Pan X, Bligh SW, Smith E. 2014. Quinolone alkaloids from *fructus Euodiae* show activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytotherapy Research* **28**: 305–307.
- Parthiban R, Vijayakumar S, Prabhu S, Gnanaselvam E, Yabesh M. 2015. Quantitative traditional knowledge of medicinal plants used to treat livestock diseases from *Kudavasal taluk* of Thiruvarur district, Tamil Nadu, India. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **26**: 109–121.
- Pattanayak S, Dutta MK, Debnath PK, Bandyopadhyay SK, Saha B, Maity D. 2012. A study on ethno-medicinal use of some commonly available plants for wound healing and related activities in three southern districts of West Bengal, India. *Exploratory Animal and Medical Research* **2**: 97–110.
- Payne DE, Martin NR, Parzych KR, Rickard AH, Underwood A, Boles BR. 2013. Tannic acid inhibits *Staphylococcus aureus* surface colonization in an IsaA-dependent manner. *Infection and Immunity* **81**: 496–504.
- Peton V, Le Loir Y. 2014. *Staphylococcus aureus* in veterinary medicine. *Infection, Genetics and Evolution* **21**: 602–615.
- Poojary MM, Putnik P, Kovačević DB, Barba FJ, Lorenzo JM, Dias DA, Shpigelman A. 2017. Stability and extraction of bioactive sulfur compounds from *Allium* genus processed by traditional and innovative technologies. *Journal of Food Composition and Analysis* **61**: 28–39.
- Poutaraud A, Michelot-Antalik A, Plantureux S. 2017. Grasslands: A source of secondary metabolites for livestock health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **65**: 6535–6553.
- Qin X-J, Sun D-J, Chen Ch-X, Hua Y, He L, Liu H-Y. 2012. Steroidal saponins with antimicrobial activity from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. *Steroids* **77**: 1242–1248.
- Qing Z-X, Huang J-L, Yang X-Y, Liu J-H, Cao H-L, Xiang F, Cheng P, Zeng J-G. 2018. Anticancer and reversing multidrug resistance activities of natural isoquinoline alkaloids and their structure-activity relationship. *Current Medicinal Chemistry* **25**: 5088–5114.
- Rammelkamp CH, Maxon T. 1942. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Experimental Biology and Medicine* **51**: 386–389.
- Raut JS, Karuppayil SM. 2014. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products* **62**: 250–264.
- Rayner C, Munckhof W. 2005. Antibiotics currently used in the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Internal Medicine Journal* **35**: 3-16.
- Rosato A, Piarulli M, Corbo F, Muraglia M, Carone A, Vitali M, Vitali C. 2010. *In vitro* synergistic action of certain combinations of gentamicin and essential oils. *Current Medicinal Chemistry* **17**: 3289–3295.
- Ross AA. 2018. The Mammalian Skin Microbiome. Master's Thesis, University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada, 23 August 2018
- Roth RR, James WD. 1988. Microbial ecology of the skin. *Annual Reviews in Microbiology* **42**: 441-464.

- Saavedra MJ, Borges A, Dias C, Aires A, Bennett RN, Rosa ES, Simões M. 2010. Antimicrobial activity of phenolics and glucosinolate hydrolysis products and their synergy with streptomycin against pathogenic bacteria. *Medicinal Chemistry* **6**: 174–183.
- Saboora A, Sajjadi S-T, Mohammadi P, Fallahi Z. 2019. Antibacterial activity of different composition of aglycone and glycosidic saponins from tuber of *Cyclamen coum* Miller. *Industrial Crops and Products* **140**.
- Sagdic O, Tornuk F. 2012. Antimicrobial properties of organosulfur compounds. In *Dietary Phytochemicals and Microbes*; Patra, A.K., Eds.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2012; pp. 127–156.
- Salehi B, Zucca P, Orhan IE, Azzini E, Adetunji ChO, Mohammed SA, Banerjee SK, Sharopov F, Rigano D, Sharifi-Rad J, Armstrong. 2019. Allicin and health: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology* **86**: 502–516.
- Scalbert A. 1991. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* **30**: 3875–3883.
- Senatore F, Napolitano F, Ozcan M. 2000. Composition and antibacterial activity of the essential oil from *Crithmum maritimum* L.(Apiaceae) growing wild in Turkey. *Flavour and Fragrance Journal* **15**(3): 186-189.
- Seow YX, Yeo ChR, Chung HL, Yuk H-G. 2014. Plant essential oils as active antimicrobial agents. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **54**: 625–644.
- Shahzad M, Millhouse E, Culshaw S, Edwards CA, Ramage G, Combet E. 2015. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. *Food & Functional Journal* **6**: 719–729.
- Shaikh H, Shaikh S. 2020. Phytochemistry and neuroprotective effect of *Alium sativum*: An exhaustive review. *World Journal of Advances Research* **3**: 155–168.
- Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong HA, Gearty SV, Pauli ML, Nosbaum A, Gratz IK, Otto M, Moon JJ, Liese J, Abbas AK, Fischbach MA, Rosenblum MD. 2015. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity* **43**: 1011-1021.
- Schmid K, Ivemeyer S, Vogl Ch, Klarer F, Meier B, Hamburger M, Walkenhorst M. 2012. Traditional use of herbal remedies in livestock by farmers in 3 Swiss cantons (Aargau, Zurich, Schaffhausen). *Complementary Medicine Research* **19**: 125–136.
- Sikkema J, de Bont JA, Poolman B. 1994. Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *Journal of Biological Chemistry* **269**(11): 8022-8028.
- Silva LN, Zimmer KR, Macedo AJ, Trentin DS. 2016. Plant natural products targeting bacterial virulence factors. *Chemical Reviews* **116**: 9162–9236.
- Singh B, Sharma RA. 2015. Plant terpenes: Defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *3 Biotech* **5**: 129–151.
- Skov RL, Jensen KS. 2009. Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections. *Journal of Hospital Infection* **73**(4): 364-370.

- Slobodníková L, Fialová S, Rendeková K, Kováč J, Mučaji P. 2016. Antibiofilm activity of plant polyphenols. *Molecules* **21(12)**: 1717.
- Slobodníková L, Fialová S, Hupková H, Grančai D. 2013. Rosmarinic acid interaction with planktonic and biofilm *Staphylococcus aureus*. *Natural Product Communications* **8**.
- Smith AH, Mackie RI. 2004. Effect of condensed tannins on bacterial diversity and metabolic activity in the rat gastrointestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology* **70**: 1104–1115.
- Smith TH, Lawrence F, Middleton JR. 1998. Outbreak of mastitis caused by one strain of *Staphylococcus aureus* in a closed dairy herd. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **212(4)**: 553-556.
- Solecki RS. 1975. Shanidar IV, a Neanderthal flower burial in northern Iraq. *Science* **190**: 880–881.
- Somerville-Millar DA, Noble WC. 1974. Resident and transient bacteria of the skin. *Journal of Cutaneous Pathology* **1(6)**: 260-264.
- Song L, Morrison JJ, Botting NP, Thornalley PJ. 2005. Analysis of glucosinolates, isothiocyanates, and amine degradation products in vegetable extracts and blood plasma by LC–MS/MS. *Analytical Biochemistry* **347(2)**: 234-243.
- Sparg S, Light ME, van Staden J. 2004. Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology* **94**: 219–243.
- Srivastava JK, Gupta S. 2009. Extraction, characterization, stability and biological activity of flavonoids isolated from chamomile flowers. *Molecular and Cell Pharmacology* **1**: 138.
- Stewart CM. 2003. *Staphylococcus aureus* and staphylococcal enterotoxins. *Foodborne microorganisms of public health significance*, (Ed. 6), 359-379.
- Tagousop CN, Tamokou J-de-D, Kengne ICh, Ngnokam D, Voutquenne-Nazabadioko L. 2018. Antimicrobial activities of saponins from *Melanthera elliptica* and their synergistic effects with antibiotics against pathogenic phenotypes. *Chemistry Central Journal* **12**: 1–9.
- Tajima H, Kimoto H, Taketo A. 2003. Paradoxical effect of synthetic hydroxy isothiocyanates on antimicrobial action of aminoglycosides. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **67**: 1844–1846.
- Tajima H, Kimoto H, Taketo A. 2001. Specific antimicrobial synergism of synthetic hydroxy isothiocyanates with aminoglycoside antibiotics. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **65**: 1886–1888.
- Tamilselvan N, Thirumalai T, Elumalai EK, Balaji R, David E. 2011. Pharmacognosy of *Coccinia grandis*: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **1**: 299–302.
- Tamokou J, Mbaveng AT, Kuete V. 2017. Antimicrobial activities of African medicinal spices and vegetables. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa* 207–237.
- Tan KK, Khoo TJ, Rajagopal M, Wiart C. 2015. Antibacterial alkaloids from *Artabotrys crassifolius* Hook.f. & Thomson. *Natural Product Research* **29**: 2346–2349.

- Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed S. 2014. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*.
- Tong N, Zhang J, Chen Y, Li Z, Luo Y, Zuo H, Zhao X. 2012. Berberine sensitizes multiple human cancer cells to the anticancer effects of doxorubicin *in vitro*. *Oncology Letters* **3**: 1263–1267.
- Tsao R, Peterson ChJ, Coats JR. 2002. Glucosinolate breakdown products as insect fumigants and their effect on carbon dioxide emission of insects. *BMC Ecology* **2**: 1–7.
- Ultee A, Bennik MHJ, Moezelaar R. 2002. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology* **68**: 1561–1568.
- Ünsal Ç, Özbek B, Sariyar G, Mat A. 2009. Antimicrobial activity of four annual *Papaver* species growing in Turkey. *Pharmaceutical Biology* **47**: 4–6.
- van Boeckel TP, Brower Ch, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**: 5649-5654.
- van Cleef B, van Benthem B, Verkade EJ, van Rijen M, Kluytmans-van den Bergh M, Graveland H, Bosch T, Verstappen KM, Wagenaar JA, Bos ME et al. 2015. Livestock-associated MRSA in household members of pig farmers: Transmission and dynamics of carriage, a prospective cohort study. *PLoS ONE*.
- van Cleef BA, Monnet DL, Voss A, Krziwanek K, Allerberger F, Struelens M, Zemlickova H, Skov RL, Vuopio-Varkila J, Cuny Ch, Friedrich AW et al. 2011. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans, Europe. *Emerging Infectious Diseases* **17**.
- van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Henk JM. 2011. Acquired antibiotic resistance genes: An overview. *Frontiers in Microbiology* **203**.
- Vancraeynest D, Haesebrouck F, Deplano A, Denis O, Godard C, Wildemauwe C, Hermans K. 2006. International dissemination of a high virulence rabbit *Staphylococcus aureus* clone. *Journal of Veterinary Medicine, Series B* **53(9)**: 418-422.
- Vanderhaeghen W, Hermans K, Haesebrouck F, Butaye P. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. *Epidemiology & Infection* **138(5)**: 606-625.
- Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerging Infectious Diseases* **11**: 1965–1966.
- Wallock-Richards DJ, Marles-Wright J, Clarke DJ, Maitra A, Dodds M, Hanley B, Campopiano DJ. 2015. Molecular basis of *Streptococcus mutans* sortase A inhibition by the flavonoid natural product trans-chalcone. *Chemical Communications* **51**: 10483–10485.
- Wang G, Tang W, Bidigare RR. 2005. Terpenoids as therapeutic drugs and pharmaceutical agents. In *Natural products* (pp. 197-227). Humana Press.
- Ward A, Campoli-Richards DM. 1986. Mupirocin. *Drugs* **32(5)**: 425-444.

- Watzl B, Leitzmann C. 2005. Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln, Georg Thieme Verlag: New York, NY, USA, 2005; pp. 1–254.
- Weese JS, Anthony AY. 2013. Infectious folliculitis and dermatophytosis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **29**: 559-575.
- WHO. 2011. Critically important antimicrobials for human medicine, 3rd Ed. World Health Organisation, Geneva.
- Woolhouse MEJ, Ward MJ. 2013. Microbiology. Sources of antimicrobial resistance. *Science* **341**: 1460-1461.
- Xiao X-N, Wang F, Yuan Y-T, Liu J, Liu Y-Z, Yi X. 2019. Antibacterial activity and mode of action of dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata* leaves against food-borne bacteria. *Molecules* **24**: 2831.
- Yang L, Stöckigt J. 2010. Trends for diverse production strategies of plant medicinal alkaloids. *Natural Product Reports* **27**: 1469–1479.
- Yang Q, Wang R, Ren S, Szoboszlay M, Moe LA. 2016. Practical survey on antibiotic-resistant bacterial communities in livestock manure and manure-amended soil. *Journal of Environmental Science and Health* **51**: 14–23.
- Yu J, Yin TP, Wang JP, Mei RF, Cai L, Ding ZT. 2017. A new C20-diterpenoid alkaloid from the lateral roots of *Aconitum carmichaeli*. *Natural Product Research* **31**: 228–23.
- Yuan M, Shi DZ, Wang TY, Zheng SQ, Liu LJ, Sun ZX, Wang RF, Ding Y. 2016. Transformation of trollioside and isoquercetin by human intestinal flora *in Vitro*. *Chinese Journal of Natural Medicines* **14**: 220–226.
- Zuo GY, Meng FY, Hao XY, Zhang YL, Wang GCh, Xu GL. 2008. Antibacterial alkaloids from *Chelidonium majus* Linn (Papaveraceae) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* **11**: 90–94.

Abstract

The skin is the body's largest organ, acting as a protective barrier between the outer and inner environments. However, due to its large surface area, the skin is susceptible to various injuries, possibly accompanied by the entrance of infective agents into the body. Thus, the protective function of skin plays a crucial role in maintaining animal health. Commensal organisms that constitute the skin microbiota play important roles in the orchestration of cutaneous homeostasis and immune competence. The opportunistic pathogen *Staphylococcus aureus* is present as part of the normal biota of the skin and mucous membranes in both humans and animals but can cause disease when it invades the body either due to trauma or because of the impaired immune response of the host. Colonization of livestock skin by *S. aureus* is a precursor for the majority of bacterial skin infections, which range from boils to sepsis, with the best-characterized being bovine mastitis. In these infections, antibiotic treatment is necessary; however, this treatment can contribute to the promotion of resistant bacterial strains and even to multi-resistance. The development of antibiotic resistance to currently available antibiotics is a worldwide problem. Considering the increasing ability of bacteria to effectively resist antibacterial agents, it is important to reduce livestock consumption of antibiotic substances to preserve antibiotic effectiveness in the future. Plants are recognized as sources of substances with high therapeutic potential, including antimicrobial activity against clinically important microorganisms. Furthermore, potentially effective plant substances can be used in combination with antibiotics to decrease the required dose of antibiotics and increase their effectiveness. This review provides an overview of current knowledge on the main classes of phytochemicals with antibacterial properties and their modes of action. It also provides a list of currently known and used plant species aimed at treating or preventing bacterial skin infections in livestock.